



*Facultad de Medicina*  
*Departamento de Cirugía*

**TESIS DOCTORAL**

ENSAYO PILOTO SOBRE  
UNA NUEVA FÓRMULA  
INMUNOMODULADORA  
PREOPERATORIA EN  
CÁNCER DE CABEZA Y  
CUELLO

Autor:

ÁLVARO DE ARRIBA SÁNCHEZ  
2017



*Facultad de Medicina*

*Departamento de Cirugía*

## **TESIS DOCTORAL**

# ENSAYO PILOTO SOBRE UNA NUEVA FÓRMULA INMUNOMODULADORA PREOPERATORIA EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

**Álvaro de Arriba Sánchez**

Licenciado en Medicina. Especialista en Otorrinolaringología y Patología Cervicofacial.

DIRECTORES DE TESIS:

**Dra. Carmen Gómez Candela**

Jefa Unidad de Nutrición Clínica y Dietética  
Hospital Universitario La Paz.

Profesora Asociada. Cátedra de Nutrición  
Clínica. Facultad de Medicina.

Universidad Autónoma de Madrid.

**Dra. Bricia López Plaza**

Investigador del Instituto de Investigación  
Sanitaria del Hospital Universitario La Paz  
(IdiPAZ).

Coordinadora del Grupo de Investigación  
en Nutrición y Alimentos Funcionales  
(NUTRinvest).

**Madrid, 2017**



El presente estudio se ha realizado en la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética en colaboración con el Servicio de Otorrinolaringología y Patología Cervicofacial y el Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario La Paz. Ha sido llevado a cabo por el Grupo de Investigación en Nutrición y Alimentos Funcionales (NUTRinvest) del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ).

El presente trabajo ha sido apoyado por VEGENAT® S.A.



Dña. Carmen Gómez Candela, Doctora en Medicina y Cirugía, Jefe de la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética, Investigador Principal del Grupo de Investigación en Nutrición y Alimentos Funcionales (NUTRinvest) y Profesora Asociada del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, certifica:

Que el trabajo que se expone en el presente documento, correspondiente a la Memoria de Tesis Doctoral, realizada por el doctorando Álvaro de Arriba Sánchez, con el título: ***“ENSAYO PILOTO SOBRE UNA NUEVA FÓRMULA INMUNOMODULADORA PREOPERATORIA EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO”*** corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

Que no tiene conflicto de intereses. Sin embargo, declara que Vegenat S.A. ha suministrado ambas fórmulas para la realización del presente ensayo.

Tanto el proyecto de investigación como la presente memoria de Tesis Doctoral han sido realizados bajo mi supervisión y dirección considerando que ambos reúnen los criterios de calidad y de rigor científicos imprescindibles para ser presentada al Tribunal nombrado por la Universidad Autónoma de Madrid con el objetivo de optar al Grado de Doctor.

Para que conste a los efectos oportunos, en cumplimiento de la normativa vigente firmo el presente certificado:

Dra. Carmen Gómez Candela

Madrid, Mayo de 2017



Dña. Bricia López Plaza, Doctora en Nutrición, Investigador del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ) y Coordinadora del Grupo de Investigación en Nutrición y Alimentos Funcionales (NUTRinvest), certifica:

Que el trabajo que se expone en el presente documento, correspondiente a la Memoria de Tesis Doctoral, realizada por el doctorando Álvaro de Arriba Sánchez, con el título: ***“ENSAYO PILOTO SOBRE UNA NUEVA FÓRMULA INMUNOMODULADORA PREOPERATORIA EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO”*** corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

Que no tiene conflicto de intereses. Sin embargo, declara que Vegenat S.A. ha suministrado ambas fórmulas para la realización del presente ensayo.

Tanto el proyecto de investigación como la presente memoria de Tesis Doctoral han sido realizados bajo mi supervisión y dirección considerando que ambos reúnen los criterios de calidad y de rigor científicos imprescindibles para ser presentada al Tribunal nombrado por la Universidad Autónoma de Madrid con el objetivo de optar al Grado de Doctor.

Para que conste a los efectos oportunos, en cumplimiento de la normativa vigente firmo el presente certificado:

Dra. Bricia López Plaza

Madrid, Mayo de 2017







# AGRADECIMIENTOS

---



La materialización de esta tesis doctoral sólo ha sido posible gracias a la colaboración de muchas personas, por ello, quiero expresar mi agradecimiento:

A la Doctora Carmen Gómez Candela, directora de esta tesis e impulsora de este proyecto, por la confianza que depositó en mí, sus apreciados y relevantes aportes, comentarios y sugerencias durante el desarrollo de esta investigación.

A la Doctora Bricia López Plaza, co-directora de esta tesis. Sus aportaciones han resultado fundamentales. Durante todo este tiempo me ha transmitido los conocimientos y herramientas que me faltaban para la realización de este proyecto.

A todo el equipo de la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética del Hospital Universitario la Paz por su gran labor diaria, sin la que no hubiera sido posible esta tesis.

A todos mis compañeros del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario la Paz por su excelente trabajo y búsqueda de la excelencia. Además, esta es una gran ocasión para agradecer el valioso tiempo que han empleado en mi formación desde que entré en el servicio como residente.

A todo el equipo del departamento de Bioestadística del Hospital Universitario la Paz, por su decisiva aportación en los cálculos estadísticos.

A todas las personas relacionadas con la atención de nuestros pacientes incluyendo especialmente al personal de enfermería y auxiliares. Su gran labor es imprescindible.

A los pacientes sin cuya colaboración no hubiera podido realizarse este proyecto.

A mis amigos, porque me han animado en toda esta etapa, como siempre lo han hecho. Todavía me acuerdo de la fiesta sorpresa que me preparasteis cuando volví de Oviedo después de otra etapa estresante de mi vida.

A toda mi familia y en especial a mis padres, por todo el cariño recibido y por los sacrificios que hicieron para que pudiera recibir la mejor formación.

Un agradecimiento muy especial merece la comprensión y paciencia infinita de Belén, que ha sido y será mi mayor apoyo.





# DEDICATORIA

---



“Contínuo esfuerzo, no la fuerza o la inteligencia, es la clave para liberar nuestro potencial.” Winston Churchill.

A mi mujer y a mis padres







# ÍNDICE



<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>I</b>
<b>DEDICATORIA .....</b>	<b>V</b>
<b>ÍNDICE.....</b>	<b>IX</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>XIII</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS.....</b>	<b>XIII</b>
<b>ÍNDICE DE GRÁFICOS.....</b>	<b>XV</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>XVII</b>
<b>LISTA DE PUBLICACIONES.....</b>	<b>XIX</b>
1.    NACIONAL .....	XIX
2.    INTERNACIONAL.....	XIX
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
3.    CONCEPTO DE CÁNCER EPIDERMIDE DE CABEZA Y CUELLO Y EPIDEMIOLOGÍA .....	3
4.    FUNDAMENTOS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER EPIDERMIDE DE CABEZA Y CUELLO .....	7
5.    EVALUACIÓN NUTRICIONAL EN EL PACIENTE CON CÁNCER EPIDERMIDE DE CABEZA Y CUELLO ..	14
6.    ABORDAJE NUTRUCIONAL PERIOPERATORIO EN CEC Y C.....	26
7.    INMUNONUTRICIÓN .....	32
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>43</b>
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>47</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>51</b>
1.    PRINCIPAL.....	53
2.    SECUNDARIOS .....	53
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>55</b>
1.    GENERALIDADES .....	57
2.    DISEÑO DE ESTUDIO .....	57
3.    MUESTRA .....	58
4.    ALEATORIZACIÓN .....	58
5.    TÉCNICA DE CEGAMIENTO .....	60
6.    ASPECTOS ÉTICOS.....	60
7.    DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN .....	60
8.    RESUMEN DE VARIABLES DE ESTUDIO Y ESQUEMA DE ESTUDIO .....	61
9.    DESCRIPCIÓN DE METODOLOGÍA .....	62
10.   ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	67
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>69</b>
1.    PARÁMETROS BASALES DE LA POBLACIÓN .....	71
2.    ADHESIÓN AL TRATAMIENTO Y TOLERANCIA DEL CONSUMO DE LA FÓRMULA POLIMÉRICA .....	77
3.    CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN TRAS EL CONSUMO DE LA FÓRMULA POLIMÉRICA .....	79

4.	CARACTERÍSTICAS DE LA CIRUGÍA Y PARÁMETROS LEUCOCITARIOS Y BIOQUÍMICOS POSTQUIRÚRGICOS .....	86
5.	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN Y RESULTADOS CLÍNICOS ASOCIADOS AL ALTA HOSPITALARIA .....	91
6.	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN Y RESULTADOS CLÍNICOS ASOCIADOS DESPUES DEL ALTA HOSPITALARIA .....	99
<b>DISCUSIÓN .....</b>		<b>111</b>
1.	CONSIDERACIONES GENERALES .....	113
2.	POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	115
3.	ADHESIÓN AL TRATAMIENTO Y TOLERANCIA DE LA FÓRMULA POLIMÉRICA CONSUMIDA .....	123
4.	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN TRAS EL CONSUMO DE LA FÓRMULA POLIMÉRICA .....	125
5.	CARACTERÍSTICAS DE LA CIRUGÍA Y PARÁMETROS LEUCOCITARIOS Y BIOQUÍMICOS POSTQUIRÚRGICOS INMEDIATOS .....	138
6.	VARIABLES PRINCIPALES DE ESTUDIO Y EVOLUCIÓN DE PARÁMETROS RELACIONADOS TRAS LA CIRUGÍA .....	143
<b>CONCLUSIONES .....</b>		<b>161</b>
<b>ANEXOS .....</b>		<b>165</b>
1.	ANEXO I: HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	167
2.	ANEXO II: REGISTRO DE LA PALATABILIDAD DEL PRODUCTO .....	172
3.	ANEXO III: TOLERANCIA DEL PRODUCTO .....	173
4.	ANEXO IV: HOJA DE NOTIFICACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS .....	174
5.	ANEXO V: CUESTIONARIO DE REGISTRO DE CONSUMO DE ALIMENTOS DE 3 DÍAS .....	176
6.	ANEXO VI: VALORACIÓN GLOBAL SUBJETIVA .....	180
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>		<b>181</b>

# ÍNDICE DE CUADROS ESQUEMÁTICOS

Cuadro 1. Criterios de los CDC para definir una ISQ.....	10
Cuadro 2. Criterios por ASPEN para identificar desnutrición .....	14
Cuadro 3. Fases de la respuesta metabólica al trauma.....	16
Cuadro 4. Índice de masa corporal (OMS).....	19
Cuadro 5. Determinación de proteínas plasmáticas .....	20
Cuadro 6. Criterios propuestos por NICE de riesgo de síndrome de realimentación.....	29
Cuadro 7. Composición nutricional de fórmulas poliméricas. ....	59

# ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características generales basales de la población aleatorizada en función del grupo de tratamiento asignado. ....	72
Tabla 2. Características generales basales de la población en función de la fórmula polimérica consumida.....	74
Tabla 3. Estado nutricional y funcionalidad de la población en función de la fórmula polimérica consumida.....	75
Tabla 4. Parámetros antropométricos y composición corporal basales en función de la fórmula polimérica consumida.....	75
Tabla 5. Parámetros bioquímicos basales de la población en función de la fórmula polimérica consumida.....	76
Tabla 6. Parámetros leucocitarios basales de la población en función de la fórmula polimérica consumida.....	76

<b>Tabla 7. Adherencia y tolerancia de la población en función de la fórmula polimérica consumida.....</b>	<b>77</b>
<b>Tabla 8. Parámetros dietéticos de la población tras el consumo de la fórmula polimérica asignada.....</b>	<b>79</b>
<b>Tabla 9. Estado nutricional y funcionalidad de la población tras el consumo de la fórmula polimérica. ....</b>	<b>80</b>
<b>Tabla 10. Parámetros antropométricos y composición corporal de la población tras el consumo de la fórmula polimérica asignada.....</b>	<b>83</b>
<b>Tabla 11. Parámetros leucocitarios de la población tras el consumo de la fórmula polimérica asignada.....</b>	<b>84</b>
<b>Tabla 12. Parámetros bioquímicos de la población tras el consumo de la fórmula polimérica asignada.....</b>	<b>85</b>
<b>Tabla 13. Características de la cirugía. ....</b>	<b>86</b>
<b>Tabla 14. Parámetros leucocitarios postoperatorios de la población en función de la fórmula polimérica asignada.....</b>	<b>88</b>
<b>Tabla 15. Parámetros bioquímicos de la población postoperatorios en función de la fórmula polimérica asignada.....</b>	<b>89</b>
<b>Tabla 16. Estado nutricional y funcionalidad de la población en función de la fórmula polimérica consumida al alta hospitalaria.....</b>	<b>91</b>
<b>Tabla 17. Parámetros antropométricos y composición corporal de la población en función de la fórmula polimérica consumida al alta hospitalaria.....</b>	<b>94</b>
<b>Tabla 18. Parámetros leucocitarios de la población en función de la fórmula polimérica consumida alta hospitalaria. ....</b>	<b>95</b>
<b>Tabla 19. Parámetros bioquímicos de la población tras el alta hospitalaria en función de la fórmula polimérica asignada.....</b>	<b>96</b>
<b>Tabla 20. Resultados clínicos durante el ingreso. ....</b>	<b>97</b>
<b>Tabla 21. Estancia hospitalaria. ....</b>	<b>98</b>
<b>Tabla 22. Correlaciones paramétricas.....</b>	<b>98</b>

Tabla 23. Correlaciones no paramétricas. ....	98
Tabla 24. Estado nutricional y funcionalidad de la población 15 días después del alta hospitalaria .....	99
Tabla 25. Estado nutricional y funcionalidad de la población 30 días después del alta hospitalaria .....	99
Tabla 26. Parámetros antropométricos y composición corporal de la población en función de la fórmula polimérica consumida 15 días después del alta hospitalaria .....	102
Tabla 27. Parámetros antropométricos y composición corporal de la población en función de la fórmula polimérica consumida 30 días después del alta hospitalaria .....	103
Tabla 28. Parámetros leucocitarios de la población en función de la fórmula polimérica consumida 15 días tras alta hospitalaria. ....	104
Tabla 29. Parámetros leucocitarios de la población en función de la fórmula polimérica consumida 30 días tras alta hospitalaria. ....	105
Tabla 30. Parámetros bioquímicos de la población 15 días tras alta hospitalaria en función de la fórmula polimérica asignada. ....	106
Tabla 31. Parámetros bioquímicos de la población 30 días tras alta hospitalaria en función de la fórmula polimérica asignada. ....	108
Tabla 32. Evolución tras alta hospitalaria de tasa de incidencia de infecciones. ....	109
Tabla 33. Evolución tras alta hospitalaria de porcentaje de pacientes con infección postoperatoria y porcentaje de pacientes con complicaciones no infecciosas.. ....	109
Tabla 34. Evolución de número total de infecciones y días totales de ingreso hospitalario. ....	146

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Rutas metabólicas de L-arginina en relación a linfocitos T-helper. ....	34
Gráfico 2. Esquema de Estudio. ....	62
Gráfico 3. Diagrama mostrando fases de estudio. ....	73



Gráfico 4. Evolución de albúmina plasmática tras consumo de fórmulas poliméricas. ....	136
Gráfico 5. Incidencia acumulada de infecciones. ....	143
Gráfico 6. Evolución de tasa de incidencia de infecciones. ....	144
Gráfico 7. Estancia hospitalaria. ....	144
Gráfico 8. Evolución de neutrófilos desde preoperatorio a alta hospitalaria. ....	154
Gráfico 9. Evolución de Valoración global subjetiva. ....	156
Gráfico 10. Evolución de la pérdida de peso con respecto a preoperatorio. ....	156
Gráfico 11 .Evolución de neutrófilos. ....	157
Gráficos 12, 13 y 14. Evolución de albúmina, prealbúmina y proteína ligada a retinol .....	158

# ABREVIATURAS

<b>AI</b>	arginasa I
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>ALT/GPT</b>	alanina aminotransferasa
<b>ASPEN</b>	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
<b>AST/GOT</b>	aspartato aminotransferasa
<b>BIA</b>	análisis de bioimpedancia eléctrica
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>CEC y C</b>	cáncer epidermoide de cabeza y cuello
<b>DHA</b>	docosohexaenoico
<b>DM</b>	diabetes mellitus
<b>EPA</b>	ácido eicosapentaenoico
<b>FA</b>	fosfatasa alcalina
<b>FC</b>	grupo de estudio que recibió fórmula control
<b>FI</b>	grupo de estudio que recibió nueva fórmula inmunomoduladora
<b>FRAP</b>	del inglés capacidad de reducción férrica del plasma
<b>GEB</b>	gasto energético basal
<b>GET</b>	gasto energético total
<b>GGT</b>	gamma glutamil transpeptidasa
<b>HDL</b>	del inglés high density lipoprotein (lipoproteínas de alta densidad)
<b>HPV</b>	virus del papiloma humano
<b>IF-<math>\gamma</math></b>	interferón gamma
<b>IL-10</b>	interleucina 10
<b>IL-2</b>	interleucina 2
<b>IL-4</b>	interleucina 4
<b>IMC</b>	índice de masa corporal
<b>IN</b>	inmunonutrición
<b>INHACE</b>	Consorcio Internacional de Epidemiología del Cáncer de Cabeza
<b>ISQ</b>	infección del sitio quirúrgico
<b>ITU</b>	infección del tracto urinario

<b>LDL</b>	del inglés low density lipoprotein (lipoproteínas de baja densidad)
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NICE</b>	National Institute for Clinical Excellence
<b>NO</b>	óxido nítrico
<b>NOS</b>	óxido nítrico sintetasa
<b>ORAC</b>	del inglés capacidad de absorción de radicales de oxígeno
<b>PUFA</b>	del inglés poly-unsaturated fatty acids (ácidos grasos poli-insaturados)
<b>RBP</b>	del inglés retinol binding protein (proteína ligada al retinol)
<b>ROS-</b>	especies reactivas de oxígeno o radicales libres de oxígeno
<b>SIDA</b>	síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida
<b>SNG</b>	sonda nasogástrica
<b>SNP</b>	del inglés polimorfismo de nucleótido único
<b>TE</b>	Trolox equivalente
<b>TGF-β</b>	factor de crecimiento transformante beta
<b>Th1</b>	T helper 1
<b>Th2</b>	T helper 2
<b>TNF α</b>	factor de necrosis tumoral alfa
<b>TNM</b>	del inglés tumour, node, metastasis (tumor, ganglios linfáticos, metástasis)
<b>VGS</b>	valoración global subjetiva
<b>VIH</b>	virus de la inmunodeficiencia humana

# LISTA DE PUBLICACIONES

## 1. NACIONAL

### **Comunicación Poster**

Koester Weber T, Santamaría AB, Palma-Milla S, de Arriba-Sánchez Á, Rico-Hernández A, López-Plaza B, Valero-Pérez M, Bermejo LM, Gómez-Cándela C. Resultados preliminares de un ensayo clínico para evaluar el efecto de dos fórmulas inmunomoduladoras orales, consumidas en el preoperatorio, sobre el número de infecciones y complicaciones postoperatorias en pacientes con cáncer de cabeza-cuello sometidos a cirugía mayor. 29 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parental (Murcia 15-17 de Mayo de 2014)

## 2. INTERNACIONAL

### **Artículo en *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. (Factor de impacto 2016: 3,517)**

Palma-Milla S, Lopez-Plaza B, Santamaria B, de Arriba-Sanchez A, Bermejo LM, Gomez-Candela C. New, Immunomodulatory, Oral Nutrition Formula for Use Prior to Surgery in Patients With Head and Neck Cancer: An Exploratory Study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016 Nov 10.





# INTRODUCCIÓN

---



### 3. CONCEPTO DE CÁNCER EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO Y EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cabeza y cuello continúa siendo un grave problema de salud pública. La ausencia de registros nacionales hace que sólo sea posible disponer de estimaciones.

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) en la séptima edición del Manual Internacional de Estadificación del Cáncer, establece como subdivisiones anatómicas incluidas en el cáncer de cabeza y cuello a labios y cavidad oral, faringe, laringe, cavidad nasal y senos paranasales, melanomas malignos del tracto aerodigestivo superior, glándulas salivares y glándula tiroides<sup>1</sup>.

Si nos referimos al cáncer epidermoide de cabeza y cuello numerosos autores, atendiendo al comportamiento biológico y clínico incluyen a cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, laringe e hipofaringe<sup>2</sup>. Clásicamente la infección oncocítica por el virus de Epstein Barr está asociada a los tumores de nasofaringe. De manera diferencial, el tabaco y alcohol son los principales factores de riesgo para los tumores de cavidad oral, faringe (excepto nasofaringe) y laringe<sup>2</sup>.

Mundialmente se estima en aproximadamente 500.000 nuevos casos de cáncer epidermoide de cabeza y cuello (CEC y C) diagnosticados cada año, y 300.000 muertes por CEC y C, con dos tercios de estos casos originados en países en vías de desarrollo<sup>3</sup>.

En los últimos años se ha desarrollado un grupo de estudio internacional específico para el estudio epidemiológico del CEC y C, denominado Consorcio Internacional de Epidemiología del Cáncer de Cabeza y Cuello INHACE<sup>4</sup>, el cual recopila los estudios realizados sobre pacientes con diagnóstico de CEC y C de cavidad oral, orofaringe, laringe e hipofaringe (excluye a la nasofaringe por el diferente patrón etiológico y a los tumores de glándulas salivares, fosas nasales y senos paranasales; oído, y tiroides por su diferente comportamiento clínico y biológico).

Las cifras de estimación de incidencia y de mortalidad relacionada con estos tumores difieren entre los países desarrollados y países en vías de desarrollo; y entre hombres y mujeres<sup>5</sup>.

De manera global la tasa de incidencia estimada de CEC y C es de 14,3 en hombres frente a 4,4 en mujeres por 100.000 por año. La tasa de mortalidad en el



mundo relacionada con estos tumores es de 7,9 en hombres frente a 2,2 en mujeres por 100.000 por año<sup>5</sup>. En nuestro medio (Europa Occidental), la tasa de incidencia de CEC y C es superior a la del Mundo con 20,7 en hombres y 5,7 en mujeres por 100.000 habitantes por año. Sin embargo la tasa de mortalidad relacionada es menor, siendo 6,4 en hombres y 1,4 en mujeres por 100.000 habitantes por año<sup>5</sup>.

Como se ha comentado anteriormente, el tabaquismo y el consumo de alcohol son los principales factores de riesgo reconocidos del CEC y C, atribuyéndose un efecto en el 75% de los casos, con un efecto sinérgico cuando son combinados<sup>4</sup>.

En la pasada década se ha venido observando un cambio de tendencia en el lugar primario de origen del CEC y C, con aumento de los tumores orofaríngeos y un descenso en los tumores de laringe e hipofaringe. Este cambio ha venido paralelo a un descenso del hábito tabáquico en los países desarrollados y la identificación como factor de riesgo de cáncer epidermoide orofaríngeo a la infección de los subtipos de alto riesgo oncocítico (serotipos 16, 18, 31 y 33) del virus del papiloma humano (HPV)<sup>6,7</sup>.

Existen diferencias en el fenotipo biológico y molecular de los CEC y C HPV+ con respecto a los CEC y C HPV-. De manera resumida, el CEC y C no relacionado con HPV está con mayor frecuencia asociado a mutaciones en el gen supresor TP53, que aquellos CEC y C HPV-. Por el contrario estos últimos se relacionan con distintos perfiles de expresión de genes e hipermetilación de DNA característicos<sup>8</sup>. Estas diferencias en el perfil molecular de los tumores tienen relación con la mejor respuesta a quimiorradioterapia de los CEC y C HPV+. Además éstos tienen mejor pronóstico de supervivencia para la misma extensión locorregional de la enfermedad<sup>9</sup>. Debido a estas diferencias, en los últimos años existe un creciente interés en diferenciar de cara al pronóstico al CEC y C en HPV+ y HPV-. De hecho, en la última edición del Manual Internacional de Estadificación del Cáncer del AJCC de 2017 se ha introducido una nueva diferenciación en la clasificación TNM de los tumores orofaríngeos en función de si son HPV+ o HPV-<sup>10</sup>.

Además de los factores de riesgo antes comentados, grupos de investigación incluidos en el grupo internacional antes mencionado INHACE, han identificados otros factores de riesgo independientes asociados con el CEC y C; algunos de ellos relacionados con aspectos nutricionales.

Chuang et al. (2012)<sup>11</sup> examinaron en los casos y controles del consorcio INHACE el consumo de diferentes alimentos y el riesgo de padecer CEC y C mediante cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos. Encontraron que una elevada ingesta (percentil más alto) de determinados alimentos estaban asociados a un menor riesgo de CEC y C con respecto a aquellos sujetos que tenían una ingesta menor (percentil más bajo). De este modo observaron un menor riesgo con una adecuada ingesta de frutas (OR = 0.52, IC 95% 0.43–0.62;  $p < 0,01$ ) y de verduras (OR = 0.66, IC 95% 0.49–0.90;  $p = 0,01$ ). Por el contrario objetivaron un mayor riesgo en aquellos sujetos con un mayor consumo de carne roja (OR = 1.40, IC 95% 1.13–1.74;  $p < 0,01$ ) y carne procesada (OR = 1.37, IC 95% 1.14–1.65;  $p < 0,01$ ).

El ácido fólico es una vitamina que se encuentra en grandes cantidades en los vegetales verdes, cereales, legumbres y frutas. Es importante en la ruta de síntesis del DNA y en las reacciones epigenéticas. De nuevo, basándose en la población INHACE de casos y controles de CEC y C, Galeone et al (2015)<sup>12</sup> encontraron un efecto protector en una mayor ingesta de ácido fólico (OR = 0.65, IC 95% 0.43–0.99;  $p < 0,05$ ). En el mismo estudio vieron un mayor riesgo en los sujetos grandes bebedores que además consumían poco ácido fólico; apoyando así la idea de que el consumo excesivo de alcohol además interfiere con la ruta metabólica del ácido fólico (OR = 4.05, IC 95% 3.43–4.79;  $p < 0,05$ ).

De manera similar, una relativa mayor ingesta (percentil más elevado) de ingesta de carotenos de la dieta ha sido asociada con un efecto protector contra el CEC y C (OR = 0.39, IC 95% 0.29–0.47;  $p < 0,05$ )<sup>13</sup>. La mayor ingesta de la dieta de vitamina C también ha sido relacionada con un efecto protector (OR = 0.54, IC 95% 0.45–0.65;  $p < 0,05$ ), aunque sólo para el cáncer epidermoide orofaríngeo<sup>14</sup>.

Con respecto a los suplementos vitamínicos, únicamente un estudio ha encontrado un menor riesgo en aquellos pacientes que consumían regularmente suplementos de vitamina C (sin otras suplementaciones) (OR = 0.76, 95% CI 0.59–0.96)<sup>15</sup>.

Siguiendo la línea de búsqueda de factores de riesgo independientes de CEC y C relacionados con la nutrición de los individuos, Lubin et al. (2010)<sup>16</sup> compararon mediante estudio de casos y contrales de una gran población de fumadores y bebedores, pacientes con IMC bajo ( $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) frente a pacientes con IMC alto ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ). Estos investigadores observaron que un IMC por debajo de la normalidad

(IMC<18,5 kg/m<sup>2</sup>) era un factor de riesgo independiente (OR = 1.69, IC 95% 1.1–2.5; p<0,01) comparado con los pacientes con sobrepeso (ORs de 0.66 o menores).

Otro factor de riesgo relacionado con factores nutricionales es la altura de los individuos adultos. La altura es un marcador de una adecuada ingesta calórica en la infancia y de salud en la infancia. Eso podría tener relación con el efecto protector contra el CEC y C que se observa en los individuos de mayor altura corporal (mayor cuartil sobre el menor cuartil) (OR=0.86 IC 95% 0.79–0.93; p<0,01) encontrado en otro estudio del consorcio INHACE<sup>17</sup>.

La presencia de diabetes mellitus se ha asociado al riesgo de padecer otros muchos tipos de cáncer, a través de distintos mecanismos biológicos como un posible efecto combustible de la hiperglucemia sobre los clones tumorales incipientes, o mediante la producción de radicales libres de oxígeno. Sin embargo la evidencia en la actualidad de este posible factor de riesgo sobre el CEC y C es inconsistente<sup>4</sup>.

Sobre los factores de riesgo previamente comentados existe además una agregación familiar en el CEC y C. A pesar de la dificultad de separar los factores ambientales de los factores genéticos en los estudios epidemiológicos de casos y controles, la evidencia sugiere que tener un familiar de primer grado con CEC y C es un factor de riesgo independiente para tener CEC y C (OR=1.7 IC 95% 1,2-2,3; p<0,01)<sup>18</sup>.

En un intento de dar respuesta a esa agregación familiar observada, numerosos investigadores (buscando los resultados obtenidos en otro tipo de tumores) han estudiado la presencia de determinados polimorfismos en un único nucleótido (en inglés SNP) en rutas de reparación de DNA, regulación del ciclo celular u otras rutas metabólicas. A diferencia de lo que ocurre en otros tumores, la evidencia hasta la fecha de lo encontrado no lo hace útil en la práctica clínica. Sin embargo, merece la pena reseñar determinados SNPs con asociación a CEC y C, tales como dos SNPs relacionados con el metabolismo del alcohol (ADH1BHis48ARG y ADH1Cile350Val), otra relacionado con la familia de las glutatión transferasa (GSTM1), y otra relacionada con el metabolismo de la nicotina (rs16969968) localizado en cromosoma 15q25<sup>19,20</sup>. Otro estudio epidemiológico molecular identificó 3 variantes de riesgo en relación con la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH1B, ADH1C, y ADH7) y otra en un gen reparador (HEL308)<sup>21</sup>.

## 4. FUNDAMENTOS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO

### 4.1 Bases conceptuales del tratamiento del CEC y C

De manera general, el CEC y C en sus estadios iniciales puede ser tratado con una única modalidad de tratamiento (cirugía con sus múltiples técnicas quirúrgicas adaptadas a la gran complejidad anatómica del área o radioterapia primaria).

Desafortunadamente, excepto en el área glótica de la laringe y el área de la lengua en cavidad oral, muchos de los pacientes con CEC y C, permanecen asintomáticos hasta fases avanzadas de la enfermedad, lo que provoca que muchos de ellos en el momento del diagnóstico presenten una avanzada extensión locorregional que condicionará el pronóstico.

El manejo de este tipo de tumores ha cambiado en los últimos 20 años. Históricamente el tratamiento se basaba de manera exclusiva en la cirugía con radioterapia complementaria posterior cuando se cumplían ciertos criterios anatómo-patológicos de mal pronóstico.

En las dos últimas décadas se ha desarrollado en paralelo una nueva estrategia primaria de tratamiento basada en la combinación de quimioterapia y radioterapia que persigue el control locorregional y a distancia junto con una conservación del órgano afectado. Los resultados publicados por *Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group* (1991)<sup>22</sup> y posteriormente por el estudio del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 91-11<sup>23</sup> avalan la utilidad de la quimioradioterapia como tratamiento conservador. Dicha estrategia está centrada en los tumores orofaríngeos y de laringe e hipofaringe, ya que la morbilidad asociada (osteorradionecrosis) ha limitado su utilización en el caso de tumores de cavidad oral.

La irrupción de esta nueva estrategia de tratamiento ha generado controversia en la literatura científica y sigue siendo objeto de discusión. La filosofía de muchos autores, es que es necesario individualizar en cada paciente y elegir la mejor opción terapéutica en cada caso, en vez de tratar a todos los pacientes de la misma manera, en función de las preferencias del centro<sup>24</sup>. Además es necesario orientar la investigación hacia posibles predictores de mejor respuesta a alguna de las opciones de tratamiento<sup>24</sup>.

Así en líneas generales, en aquellas situaciones en las que el tumor del paciente sea subsidiario de ser resecado con una cirugía que conserve las funciones del órgano afectado, la cirugía debería ser ofrecida de manera preferente cuando el paciente cumpla criterios de operabilidad<sup>24-26</sup>. Otras situaciones en las que hay consenso entre la mayoría de autores, acerca de priorizar (o recomendar al paciente) la cirugía aunque no sea posible conservar la función del órgano afectado, son en aquellos tumores avanzados muy voluminosos o que destruyan estructuras cartilaginosas, puesto que la revisión de los estudios apunta a un menor control locorregional y supervivencia global con la quimiorradioterapia<sup>27,28</sup>. En el resto de situaciones la quimiorradioterapia con intención curativa primaria puede ser una opción válida de tratamiento, reservándose la cirugía de rescate, en caso de fracaso de tratamiento (faringo/laringuectomía total).

El sistema de clasificación TNM antes mencionado del *American Joint Committee of Cancer Staging*<sup>1</sup> es útil de cara a establecer un pronóstico, pero no sirve por sí solo para establecer una opción preferencial de tratamiento, ya que en el mismo no se reflejan las condiciones anteriormente comentadas.

Centrándonos en la cirugía primaria del CEC y C, su objetivo es la resección completa macroscópica de la tumoración primaria, con unos márgenes adecuados de seguridad; junto con la resección macroscópica de cadenas ganglionares regionales relacionadas en los casos en los que esté indicado. El concepto de vaciamiento cervical funcional se basa en la realización de la disección y exéresis de las cadenas ganglionares cervicales aprovechando los compartimientos fasciales del cuello, lo que permite conservar las estructuras vasculonerviosas y musculares cuando éstas no están afectadas por la enfermedad, y tener así una menor morbilidad que el vaciamiento radical<sup>29-33</sup>.

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas quirúrgicas asociadas a abordajes transorales, que persiguen reducir la morbilidad asociada al abordaje abierto transcutáneo. La microcirugía transoral láser y la más reciente introducción de la cirugía robótica transoral deberían seguir teniendo en su planteamiento el mismo objetivo oncológico de resección macroscópica completa de enfermedad, al igual que en la cirugía abierta. Si bien, el paradigma clásico de resecar el tumor “de una pieza” sin violar la integridad del mismo ha perdido vigencia, ya que existe suficiente evidencia científica sobre la seguridad oncológica de la resección fragmentada en el CEC y C y otras localizaciones adyacentes, como en los senos paranasales y en la base

de cráneo anterior<sup>34</sup>. Eso sí, para realizar dicha resección fragmentada, es totalmente imprescindible contar con la ayuda de un patólogo durante la cirugía, que examine de manera exhaustiva mediante secciones congeladas, los bordes de resección quirúrgica.

Algunas técnicas abiertas clásicas, como las laringectomías parciales supracricoides y supraglóticas, no han perdido vigencia, ya que permiten cuando están indicadas, una excelente visualización de los márgenes de resección quirúrgica junto con unos resultados funcionales a largo plazo comparables a los de las técnicas transorales<sup>25,26,35-37</sup>.

De manera paralela se ha desarrollado una evolución en el campo de la cirugía de reconstrucción en cabeza y cuello. La escalera de la reconstrucción quirúrgica proporcionaba desde los más simples, hasta los más complejos abordajes para cerrar los defectos producidos en la fase de resección, en función de la complejidad de la técnica y el tamaño del defecto. Esto cambió con la expansión de técnicas complejas de reconstrucción, como los colgajos microvasculares libres. Así, en la toma de decisiones en el equipo de reconstrucción debería primar la calidad del resultado anticipado, sin importar tanto la complejidad del procedimiento empleado<sup>38</sup>. Esto no hace que procedimientos, menos complejos técnicamente, como los colgajos pediculados, pierdan su vigencia, ya que en función del defecto, características del paciente y disponibilidad de tejido, serán ideales para la reconstrucción.

Así a pesar de que, para defectos compuestos oromandibulares, los colgajos libres osteocutáneos microvascularizados son la solución más habitual; últimamente hay un cierto retorno hacia el uso de determinados colgajos pediculados locorreionales para defectos parciales faciales, orales y faríngeos de partes blandas<sup>38</sup>.

De manera similar, para defectos parciales faringo-esofágicos, los colgajos pediculados siguen teniendo un papel importante. Pero para defectos completos circunferenciales, la mejor opción está en los colgajos microvasculares fasciocutáneos (radial y anterolateral de muslo) o colgajo libre de yeyuno<sup>39</sup>.

Los tratamientos primarios basados en quimiorradioterapia con intención curativa, cuando fracasan, condicionan las técnicas de reconstrucción antes mencionadas, debido a los fenómenos secundarios de fibrosis, hipovascularización y tendencia a fenómenos trombóticos de los tejidos radiados. A pesar de las mayores

tasas de complicaciones reportadas en estos casos, las técnicas microvasculares siguen teniendo un papel fundamental<sup>40</sup>.

## 4.2 Complicaciones del tratamiento

Diversos autores han dividido de manera general las complicaciones de la cirugía oncológica del CEC y C en complicaciones no infecciosas y complicaciones infecciosas<sup>41,42</sup>.

Entre las complicaciones no infecciosas están la hemorragia postoperatoria con necesidad de revisión quirúrgica, complicaciones relacionadas con el aparato cardiocirculatorio (taponamiento cardiaco, tromboembolismo pulmonar, accidente isquémico cerebral), insuficiencia renal, trastornos hepáticos o complicaciones no infecciosas (de manera primaria) sobre la herida quirúrgica como la formación de fístula faringo-cutánea o necrosis del colgajo.

En cuanto a las complicaciones postoperatorias infecciosas, éstas se pueden dividir en infección del sitio quirúrgico, ya sea del sitio primario o de la zona donante en casos que se requiera reconstrucción u otras, entre las que se encuentran neumonía, infección del tracto urinario o sepsis.

La infección del sitio quirúrgico (ISQ), definida como infección de la herida quirúrgica hasta 30 días después del procedimiento o hasta 1 año si se deja un implante, es la principal causa de infección nosocomial en cirugía y aumenta notablemente los costes de asistencia<sup>43,44</sup>. Dicho concepto, desarrollado por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), a través de los estudios del NNIS y posteriormente modificado en 1992 por el *Surgical Wound Infection Task Force*, ha sido ampliamente aceptado (**Cuadro 1**)<sup>45,46</sup>.

CUADRO 1. CRITERIOS DE LOS CDC PARA DEFINIR UNA ISQ*	
<b>INCISIONAL SUPERFICIAL</b>	
INFECCIÓN ANTES DE 30 DÍAS TRAS LA OPERACIÓN. CUMPLE AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS:	
▪	DRENAJE PURULENTO POR INCISIÓN SUPERFICIAL.
▪	CULTIVO DE MICROORGANISMOS DEL MATERIAL OBTENIDO DE LA INCISIÓN SUPERFICIAL.
▪	SIGNOS O SÍNTOMAS DE INFECCIÓN: DOLOR ESPONTÁNEO O A LA PRESIÓN, EDEMA LOCALIZADO, ERITEMA O CALOR Y APERTURA DELIBERADA DE LA INCISIÓN POR EL CIRUJANO, EXCEPTO SI EL CULTIVO ES NEGATIVO.
▪	DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN INCISIONAL SUPERFICIAL POR UN CIRUJANO.

**INCISIONAL PROFUNDA**

INFECCIÓN ANTES DE 30 DÍAS TRAS LA OPERACIÓN SIN IMPLANTE Y MENOS DE 1 AÑO DESPUÉS DE LA OPERACIÓN CON IMPLANTE. CUMPLE AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS:

- DRENAJE PURULENTO POR LA INCISIÓN PROFUNDA PERO NO DESDE EL ÓRGANO/CAVIDAD INTERVENIDO.
- DEHISCENCIA ESPONTÁNEA DE LA INCISIÓN PROFUNDA O APERTURA DELIBERADA POR EL CIRUJANO, CUANDO EL PACIENTE TIENE AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES SIGNOS O SÍNTOMAS: FIEBRE ( $> 38^{\circ} \text{C}$ ), DOLOR LOCALIZADO O DOLOR A LA PRESIÓN, EXCEPTO SI EL CULTIVO ES NEGATIVO.
- ABSCESO U OTRA EVIDENCIA DE INFECCIÓN QUE AFECTE A LA INCISIÓN PROFUNDA, OBJETIVADO EN LA EXPLORACIÓN DIRECTA, RADIOLÓGICA, MEDIANTE ESTUDIO HISTOLÓGICO O POR REINTERVENCIÓN.
- DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN INCISIONAL PROFUNDA POR UN CIRUJANO.

**ÓRGANO/CAVIDAD**

INFECCIÓN ANTES DE 30 DÍAS TRAS LA OPERACIÓN SIN IMPLANTE Y MENOS DE 1 AÑO DESPUÉS DE LA OPERACIÓN CON IMPLANTE. CUMPLE AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS:

- DRENAJE PURULENTO A TRAVÉS DE UN DRENAJE COLOCADO EN EL ÓRGANO O CAVIDAD AFECTOS.
- CULTIVO DE MICROORGANISMOS EN MATERIAL ASPIRADO DEL ÓRGANO O CAVIDAD AFECTOS.
- ABSCESO U OTRA EVIDENCIA DE INFECCIÓN QUE AFECTE AL ÓRGANO/CAVIDAD, OBJETIVADO EN LA EXPLORACIÓN DIRECTA, RADIOLÓGICA, MEDIANTE ESTUDIO HISTOLÓGICO O POR REINTERVENCIÓN.
- DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN ÓRGANO/CAVITARIA POR UN CIRUJANO.

\*Modificado de Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guidelines for prevention of surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20: 252.<sup>46</sup>

En el CEC y C es importante señalar que muchas de las posibles complicaciones están relacionadas fisiopatológicamente. Esto podría explicar la divergencia de criterio en la bibliografía a la hora de clasificar la complicación de fístula faringocutánea u orocutánea como complicación infecciosa<sup>47</sup>. La identificación por cultivo de microorganismos en las muestras de las fístulas es muy elevada<sup>48</sup>. Esto no significa que la causa primaria de la fístula sea siempre una infección en esos casos.

Otro ejemplo de interrelación entre infección del sitio quirúrgico y otras complicaciones es la hemorragia por rotura de vasos sanguíneos tras infección del sitio quirúrgico o la necrosis de colgajo de reconstrucción<sup>49</sup>.

El desarrollo de una ISQ depende del equilibrio entre el sistema inmunitario del paciente y los microorganismos agresores. Este equilibrio depende de la cantidad de inóculo bacteriano durante la cirugía, mecanismos de defensa del sistema inmunitario del paciente, tipo y virulencia del microorganismo y otros factores relacionados<sup>46</sup>.

Se han publicado varios sistemas de estimación de riesgo general para el desarrollo de ISQ en global. Clásicamente se ha usado la clasificación en función de la



posibilidad de inóculo bacteriano durante la misma (limpia, limpia-contaminada, contaminada y sucia). Este sistema solo tiene en cuenta uno de los factores, el posible inóculo bacteriano. Posteriormente se publicó un sistema de estimación de riesgo de ISQ que también incluía factores del paciente. Es el denominado *National Nosocomial Infections Surveillance System Risk Index* (NNIS) en cuyo algoritmo incluye una puntuación alta en la clasificación de riesgo anestésico (ASA III), tiempo de cirugía mayor al estimado y cirugía contaminada<sup>50</sup>. Numerosos autores han señalado las limitaciones de este sistema y otros para adaptarse a cada tipo de cirugía posible, con las peculiaridades de cada uno<sup>51</sup>.

La cirugía oncológica de cabeza y cuello tiene ciertas peculiaridades con respecto a las cirugías sobre las que se establecieron los algoritmos de riesgo previamente comentados. Hasta la fecha no se ha publicado ningún índice de riesgo específico para cirugía de cabeza y cuello. La incidencia reportada en estudios sobre infección del sitio quirúrgico en CEC y C es muy variable (10-45%)<sup>47,52-57</sup>, quizás explicado por la dificultad de comparar diferentes poblaciones de cirugía de CEC y C.

Algunos de estos estudios, unos prospectivos y otros retrospectivos, han estudiado cuáles son los principales factores de riesgo de infección de herida quirúrgica, estableciendo que la comunicación durante la cirugía de piel con vía aerodigestiva superior (cirugía limpia-contaminada en la mayoría de ocasiones) y la historia previa de quimiorradioterapia son los principales factores de riesgo (mayor Odds Ratio)<sup>47,56,57</sup>. Otros factores posibles como el hábito tabáquico, la pérdida de sangre, diabetes mellitus, traqueotomía o la presencia de metástasis ganglionares positivas, no han demostrado ser factores independientes de riesgo en todos los estudios<sup>47,56,57</sup>.

Después de las complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica (fístula faringo-cutáneas e ISQ) la siguiente complicación médica más importante del tratamiento quirúrgico del CEC y C en términos de incidencia, aumento de morbilidad y costes económicos asociados es la neumonía nosocomial<sup>58</sup>. Lin et al. mediante un análisis transversal de una base de datos nacional estadounidense, estimaron la incidencia de neumonía nosocomial asociado a cirugía oncológica de CEC y C en un 3,3%<sup>58</sup>. Numerosos estudios han relacionado positivamente el mayor hábito tabáquico con riesgo de complicación pulmonar (incluían además distress respiratorio del adulto y ventilación mecánica prolongada)<sup>59,60</sup>.

Otros factores de riesgo de neumonía en el postoperatorio de la cirugía de CEC y C es la presencia de disfagia, mayor edad y un índice de masa corporal bajo<sup>61</sup>. Las micro aspiraciones inherentes a la técnica quirúrgica que se produce en aquellos pacientes a los que se le realice un procedimiento parcial sobre la laringe (ya sea laringectomía parcial abierta o transoral), hace preciso estar especialmente vigilantes en este subgrupo de cirugía de CEC y C, puesto que la incidencia de neumonía estará aumentada<sup>26</sup>.

Por último, las infecciones el tracto urinario (ITU) suponen también otra posible complicación a tener en cuenta en la cirugía oncológica del CEC y C. En Estados Unidos las ITUs son las infecciones nosocomiales adquiridas más frecuentes, con un porcentaje del 30% en total<sup>62,63</sup>. Existen pocos estudios publicados acerca de esta posible complicación en pacientes intervenidos de CEC y C. En un estudio retrospectivo cuya variable principal de estudio era la aparición de ITU, con más de 10.000 pacientes con CEC y C la incidencia fue mucho menor, en torno al 2%<sup>64</sup>. Esta complicación postoperatoria está relacionada con la instrumentación del tracto urinario y sondaje vesical en hasta el 80% de los casos<sup>65</sup>.

Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en sus guías clínicas establecen que para considerar que una ITU está asociado a catéter, el paciente debe haber portado sonda en el tracto urinario las 48 horas previas al inicio de los síntomas. Recomiendan la diferente codificación cuando se confirme esta asociación con fines epidemiológicos<sup>66</sup>. Lógicamente las ITU son muy frecuentes en aquellos pacientes con una historia previa de patología urológica. En ausencia de antecedentes, la edad elevada (mayor a 80 años), presencia de comorbilidad, género femenino, presencia de otras complicaciones quirúrgicas o médicas se relacionaron con ITU, en el estudio previamente citado<sup>64</sup>. Limitar el uso de sondajes vesicales, retirada precoz de los mismos, y el uso de técnica aséptica y de sistemas cerrados han demostrado reducir el riesgo de ITU asociado a catéter<sup>65</sup>. Así mismo el seguimiento del resto de recomendaciones publicadas parece haber reducido la incidencia de ITU asociada a catéter hasta en un 50%<sup>63</sup>.

## 5. EVALUACIÓN NUTRICIONAL EN EL PACIENTE CON CÁNCER EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO

### 5.1 Concepto, prevalencia e impacto de desnutrición.

No existe un consenso universal acerca de la definición de desnutrición. En un artículo reciente basado en un panel de expertos que pretendía recoger la definición de desnutrición, no se consiguió obtener un consenso. Dicho panel de expertos tampoco llegó a un consenso en los puntos de corte de los parámetros mencionados como más importantes en relación con la desnutrición, como la deficiencias en la ingesta calórica o proteica, pérdida de peso involuntaria, índice de masa corporal (IMC), descenso de masa muscular o masa magra, etc.<sup>67</sup>.

A pesar de no disponer de una definición común en todas las sociedades científicas, está claro que es una entidad que repercute negativamente en la evolución clínica de todos los pacientes cuando está presente, y que está asociado con un mayor número de infecciones nosocomiales, mayor estancia hospitalaria y mayor tasa de mortalidad<sup>68</sup>.

En un reciente consenso de la *Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) se establecieron los criterios clínicos para definir desnutrición (**Cuadro 2**)<sup>69</sup>.

CUADRO 2. CRITERIOS PROPUESTOS POR ASPEN PARA IDENTIFICAR DESNUTRICIÓN*
<p>Se recomienda la identificación de 2 o más características de las 6 propuestas para el diagnóstico de malnutrición</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ INSUFICIENTE INGESTA CALÓRICA.</li> <li>▪ PÉRDIDA DE PESO.</li> <li>▪ PÉRDIDA DE MASA MUSCULAR</li> <li>▪ PÉRDIDA DE TEJIDO GRASO SUBCUTÁNEO</li> <li>▪ ACUMULACIÓN DE LÍQUIDO EXTRACELULAR QUE EN OCASIONES PUEDE ENMASCARAR AUMENTO DE PESO</li> <li>▪ DISMINUCIÓN DEL ESTADO FUNCIONAL MEDIDO POR LA FUERZA DE PRENSIÓN DE MANO.</li> </ul>

\*Modificado de White J V, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012 May;36(3):275-83

El CEC y C, ya sea precoz o avanzado, y todas sus modalidades de tratamiento pueden alterar seriamente el estado nutricional de los pacientes. Hasta el 57 % de los pacientes diagnosticados de CEC y C presentan diversos grados de desnutrición<sup>70</sup>. El CEC y C por sí mismo puede producir trismus, odinofagia, disfagia y aspiraciones, que se agrava en los tumores grandes. Además los efectos secundarios de las distintas modalidades de tratamiento previamente comentadas (cirugía, quimioterapia y radioterapia) tienen también sus efectos secundarios que pueden favorecer la desnutrición del paciente.

El consumo de alcohol y tabaco previo puede agravar el problema. Los pacientes diagnosticados de CEC Y C con abuso de alcohol y tabaco, tienen un déficit de micronutrientes esenciales, dado que gran parte del porcentaje de calorías ingeridas provienen del alcohol.

Por otro lado, otro factor que contribuye a complicaciones metabólicas es la caquexia relacionada con el tumor, que es una disfunción metabólica que lleva a alteraciones en el sistema inmunitario y en la curación de heridas quirúrgicas<sup>70</sup>.

En tumores avanzados, la anorexia inducida por el tumor puede retroalimentar de manera positiva la presencia de desnutrición y las consecuencias asociadas. Se piensa que la anorexia relacionada con el cáncer es fruto de una compleja alteración de neurotransmisores, hormonas inmunoregulatoras, y posiblemente también aversiones a determinados alimentos aprendidas<sup>71</sup>.

En cuanto a la respuesta metabólica a la agresión quirúrgica, el paciente sometido a una intervención quirúrgica sufre estrés metabólico, que es la respuesta del organismo frente al estímulo de la intervención, que es interpretado como nocivo<sup>72</sup>.

Dicha respuesta, de tipo neuroendocrino, se basa en proporcionar sustratos energéticos para mantener las funciones vitales, reparar los órganos lesionados y mantener las constantes vitales. Esta situación también se produce en la sepsis, politraumatismos y quemaduras extensas. Los cambios metabólicos, están mediados por la liberación de citocinas, la activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, junto con la hipersecreción de prolactina y hormona del crecimiento, con bajos niveles de Factor de crecimiento tipo Insulínico-1 (IGF-1) y disminución de la actividad de los ejes gonadal y tiroideo. A diferencia del ayuno, dichas modificaciones se mantienen a

pesar del aporte de nutrientes. La evolución de esta respuesta se divide en dos fases: *ebb* o hipodinámica y *flow* o catabólica (**Cuadro 3**)<sup>72</sup>.

CUADRO 3. FASES DE LA RESPUESTA METABÓLICA AL TRAUMA			
FASE <i>EBB</i> (SHOCK)	FASE <i>FLOW</i> AGUDA (CATABÓLICA)	FASE <i>FLOW</i> (ANABÓLICA)	ADAPTACIÓN
↓ PERFUSIÓN TISULAR ↓ ACTIVIDAD METABÓLICA ↓ VO <sub>2</sub> * ↓ TENSIÓN ARTERIAL ↓ TEMPERATURA	↑ GLUCOCORTICOIDES ↑ GLUCAGÓN ↑ CATECOLAMINAS LIBERACIÓN DE CITOCINAS Y MEDIADORES LIPÍDICOS PRODUCCIÓN PROTEÍNAS ↑ EXCRECIÓN DE NITRÓGENO ↑ ACTIVIDAD METABÓLICA ↑ VO <sub>2</sub> * ALTERACIÓN EN EMPLEO DE NUTRIENTES	↓ GRADUAL RESPUESTA HORMONAL ↓ RESPUESTA HIPERMETABÓLICA SE ASOCIA A RECUPERACIÓN DE PROTEÍNAS CURACIÓN DE HERIDAS EN RELACIÓN CON EL APOORTE DE NUTRIENTES	

\*VO<sub>2</sub>: Consumo máximo de oxígeno.

Modificado de Ramírez S, Gutiérrez I, Domínguez A, Barba C. Respuesta metabólica al trauma. *Medicrit* 2008;5(4): 130-133.

La desnutrición, cuando se diagnostica en el paciente CEC y C va a producir un gran impacto en su evolución. En un estudio retrospectivo con pacientes con CEC y C avanzado tratados con múltiples modalidades de tratamiento, el factor pronóstico de supervivencia pre-tratamiento más importante fue la pérdida de peso previa al diagnóstico<sup>73</sup>. Además, los pacientes con cáncer de CEC y C que pierden más del 10 % de su peso al diagnóstico, tienen mayor número de complicaciones postoperatorias e infecciones<sup>74-76</sup>. Dicho empeoramiento de la evolución se piensa que está mediado por una alteración en el sistema inmune, particularmente en la inmunidad mediada por células. Además dicha alteración del sistema inmune podría suponer la eliminación de la supresión del crecimiento natural. Todo ello repercutiría en la tolerancia a los tratamientos antineoplásicos, la presencia de retrasos en el inicio de la terapia y el aumento de los costes asociados<sup>70</sup>.

## 5.2 Valoración nutricional.

El objetivo del diagnóstico nutricional es evaluar la salud general de los pacientes desde un punto de vista nutricional. Éste permitirá identificar a aquellos pacientes con desnutrición, y a aquellos pacientes, qué debido a su patología médica o tratamientos asociados, están en riesgo de padecerla<sup>77</sup>.

### 5.2.1. Métodos de screening nutricional.

Los sistemas de screening nutricional van a permitir identificar a aquellos pacientes en riesgo, de manera que sirvan como primera prueba sensible. De esta manera se optimizan recursos al no utilizarlos innecesariamente en pacientes que no lo van a utilizar.

Posteriormente en función de los resultados se realiza un estudio de diagnóstico nutricional más exhaustivo.

Todos los pacientes hospitalizados, por cualquier motivo deberían someterse a un test de screening nutricional<sup>78</sup>. Existen numerosos test de screening nutricionales validados internacionalmente y adaptados a diferentes grupos poblacionales. Sin entrar en la descripción de cada uno de ellos, se debe mencionar al *Malnutrition Screening Tool* (MST), el *Nutritional Risk Screening* (NRS-2002), el *Universal Screening Tool* (MUST) y la primera parte del *Mini-Nutritional Assessment* (MNA). En los últimos años se ha desarrollado en España dos métodos de screening nutricional automatizados basados en parámetros analíticos: CONUT<sup>79</sup> e INFORMUT<sup>80</sup>. El método CONUT mide de forma automatizada los valores analíticos del colesterol total, linfocitos totales y albúmina plasmática. En un estudio reciente el CONUT se ha validado con el resto de test de screening previamente mencionados, que requieren personal entrenado para su realización, obteniendo incluso mejores valores predictivos positivo y negativo (84,38% y 84,54% respectivamente)<sup>79</sup>.

### 5.2.2. Métodos tradicionales para la valoración del estado nutricional

El diagnóstico nutricional va a tener que tener en cuenta los siguientes aspectos:

#### Anamnesis

Mediante la anamnesis del paciente es posible detectar condicionantes que pueden llevar al riesgo de desnutrición. Además de la presencia de CEC y C previamente comentado, la infección por VIH y SIDA asociado, cirrosis, insuficiencia respiratoria grave, problemas en la masticación y deglución, síndrome ansioso-depresivo, y otros, están también asociados al riesgo de sufrir desnutrición.

En la anamnesis se estima la posible pérdida de peso previo a la valoración. Además en este apartado es importante recoger aspectos socioeconómicos que pueden influir en el estado nutricional como el estilo de vida, nivel cultural y apoyo familiar. Como muestra de la importancia de la anamnesis en el diagnóstico de desnutrición, dos de los criterios mayores (de seis en total) recomendados por el consenso ASPEN 2012 previamente citado son clínicos (**Ver Cuadro 2**).

### Exploración física

La exploración física va dirigida a buscar signos que indiquen desnutrición. Así por ejemplo para buscar signos de atrofia muscular hay que explorar la zona del deltoides y del cuádriceps. Otros signos son queilosis, estomatitis, sequedad cutánea, edemas cutáneos, hiperqueratosis folicular y pérdida aparente de la grasa cutánea.

### Historia dietética

La Historia Dietética es un método de evaluación de la dieta retrospectivo detallado utilizado en la práctica clínica, pero también en investigaciones aunque con menor frecuencia.

Las sucesivas variaciones de la historia dietética se han basado en los trabajos originales de Burke en los años 40 del siglo pasado<sup>81</sup>. Actualmente no existe un estándar homogéneo de historia dietética. Debe ser realizado por un profesional con formación especializada en dietética. En general se considera que toda historia de dieta suele contener los siguientes apartados<sup>82</sup>:

- Entrevista acerca del patrón habitual de ingesta de alimentos del paciente encuestado, estimando las cantidades mediante medidas caseras. Habitualmente se realiza mediante un recuerdo de 24 horas.
- Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos para contrastar la información previa.
- Registro del consumo de alimentos durante 3 días (uno de ellos festivo)

El registro del consumo de alimentos de 3 días es uno de los más utilizados. A diferencia del recordatorio de 24 horas, va a precisar de una instrucción previa al individuo para que registre diariamente los alimentos y líquidos que va consumiendo. La información obtenida se puede procesar por diferentes softwares de integración de información que facilitan el cálculo de parámetros cuantitativos a partir de los datos del registro. Un ejemplo de ello es DIAL software (Alce Ingeniería, Las Rozas, Madrid, Spain).

La historia dietética tiene algunas limitaciones. Es un método costoso que lo hace poco útil para estudios poblacionales. Depende de la habilidad del entrevistador para tener un buen rendimiento y precisión. No se puede utilizar en caso de deterioro cognitivo. Tampoco es útil en caso de colectivos con patrón de ingesta muy irregular.

Por último algunos autores sugieren que la historia dietética puede sobreestimar la ingesta de alimentos<sup>82</sup>. A pesar de sus limitaciones es una aproximación válida de ingesta de los sujetos.

El **peso** y la **talla** son medidas antropométricas muy baratas y sencillas de obtener, por lo que constituyen un buen método de valoración nutricional por su precisión, rapidez, reproductibilidad y coste-efectividad. Mediante tablas específicas que tienen en cuenta la talla, el sexo y la edad del paciente se puede obtener el **peso ideal**, y el **peso ajustado**, que es un peso intermedio entre el real y el peso ideal. Es útil para el cálculo de requerimientos energéticos en pacientes con sobrepeso. Así el peso ajustado se calcularía con la siguiente fórmula:  $\text{peso ajustado} = [(\text{peso real} - \text{peso ideal}) \times \text{factor de corrección en sobrepeso}] + \text{peso ideal}$ .

También es útil hacer referencia al cambio de peso que se ha producido con respecto al habitual y su evolución en el tiempo mediante el cálculo de **porcentaje de pérdida de peso** con respecto al peso habitual<sup>77</sup>.

El **Índice de Masa Corporal** (IMC) o índice de Quetelet (**Cuadro 4**) es una medida que relaciona el peso con la talla y se define por la siguiente ecuación:  $\text{IMC} = \text{Peso}(\text{kg}) / \text{Talla}(\text{m})^2$

La OMS considera como punto de corte para la existencia de desnutrición valores inferiores a 18,5 kg/m<sup>2</sup>. Valores por encima de 25 kg/m<sup>2</sup>, establecen los grados de obesidad a medida que asciende el valor del IMC<sup>83</sup>.



CUADRO 4. ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN Kg/m <sup>2</sup> (OMS)*		
	VALORES PRINCIPALES	VALORES ADICIONALES
DESNUTRICIÓN SEVERA	<16,00	<16,00
DESNUTRICIÓN MODERADA	16,00-16,99	16,00-16,99
DESNUTRICIÓN LEVE	17,00-18,49	17,00-18,49
INFRAPESO	<18,50	<18,50
NORMAL	18,5-24,99	18,5-22,99 23,00-24,99
SOBREPESO	≥25,00	≥25,00
PREOBESO	25,00-29,99	25,00-27,49 27,50-29,99
OBESO	≥30,00	≥30,00
OBESO TIPO I	30,00-34,99	30,00-32,49 32,50-34,99
OBESO TIPO II	35,00-39,99	35,00-37,49 37,5-39,99
OBESO TIPO III	≥40,00	≥40,00

\*

Modificado de: OMS. Datos sobre la obesidad. 2017 [29 de Marzo de 2017]; Available from: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>

La medida de los **pliegues cutáneos** y la **circunferencia muscular** del brazo son también un método para valorar la grasa corporal y el compartimento muscular. Las mediciones más habituales son la del pliegue tricipital y el perímetro del brazo, en el punto medio del brazo no dominante entre el acromium y el olecranon. Dichas medidas se comparan con tablas de referencia<sup>84</sup>. Su utilidad está limitada por la presencia de edemas o situaciones de encamamiento del paciente. A su vez, está influenciada por el coeficiente de variación de la medida, la variabilidad entre diferentes observadores y la definición de estándares de normalidad. A pesar de estas limitaciones, su accesibilidad y bajo coste, hace que sean métodos aceptables de valoración de la grasa corporal y del compartimento muscular<sup>84</sup>.

#### Medición de proteínas plasmáticas

Las concentraciones plasmáticas de albúmina, prealbúmina, transferrina y proteína ligadora del retinol (RBP) son reflejo del estado del compartimento proteico visceral (**Cuadro 5**)<sup>84</sup>.

CUADRO 5. DETERMINACIÓN DE PROTEÍNAS PLASMÁTICAS\*

	VALORES NORMALES	DEPLECIÓN LEVE	DEPLECIÓN MODERADA	DEPLECIÓN SEVERA
<b>ALBÚMINA</b>	3,5-4,5 g/dl	2,8-3,5 g/dl	2,1-2,7 g/dl	< 2,1 g/dl
<b>TRANSFERRINA</b>	250-350 mg/dl	150-250 mg/dl	100-150 mg/dl	< 100 mg/dl
<b>PREALBÚMINA</b>	18-28 mg/dl	15-18 mg/dl	10-15 mg/dl	< 10 mg/dl
<b>RBP</b>	2,6-7 mg/dl	2-2,6 mg/dl	1,5-2 mg/dl	< 1,5 mg/dl

Modificado de: Gómez -Cándela C, Martín G, Cos A, Iglesias C, Castillo R. Evaluación del estado nutricional en el paciente oncológico. En: Soporte nutricional en el paciente oncológico. [Monografía en Internet]. Bristol-Myers Squibb; 2004; Available from: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap\\_04.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap_04.pdf)<sup>84</sup>.

La **albúmina plasmática** es una proteína de vida media larga. Esto hace que sea poco sensible a modificaciones del estado nutricional a corto plazo, y por lo tanto puede mantenerse estable a pesar de un déficit nutricional importante. En sentido contrario, es posible mantener el estado nutricional a pesar de unos niveles descendidos. Esto se observa en caso de enfermedad hepática, renal con síndrome nefrótico, enteropatías pierdeproteínas, o en casos de hemodilución como ocurre frecuentemente en cirugía, trauma y sepsis. A pesar de esta limitación, junto con la valoración global subjetiva que posteriormente se comentará, es factor pronóstico de complicaciones (valores por debajo de 2,5 mg/dL)<sup>84</sup>.

La **transferrina** tiene una vida media más corta (8 días), por lo que es más sensible a cambios nutricionales recientes. Su concentración puede estar falsamente incrementada ante un déficit de hierro y tras tratamientos con estrógenos; o disminuida en la enfermedad hepática, el síndrome nefrótico y las infecciones<sup>84</sup>.

La **prealbúmina** tiene una vida media todavía más corta (2 días), por lo que es más sensible que las dos anteriores para detectar cambios en el estado nutricional y tiene buena correlación con el balance nitrogenado<sup>85</sup>. Niveles bajos de prealbúmina son un factor predictivo de complicaciones. Una limitación es que al ser un reactante negativo de fase aguda siempre desciende en caso de infección, traumatismo o cirugía, y se aumenta en caso de insuficiencia renal, ya que la excreción de prealbúmina es principalmente renal.

La **RBP** es la que tiene la vida media más corta (12 horas). Es la que menos utilidad tiene en la clínica dada su baja especificidad<sup>84</sup>. Se encuentra disminuida en caso de deficiencia de vitamina A y aumentada en insuficiencia renal, ya que se excreta fundamentalmente a través del riñón.

### Análisis de la impedancia corporal

El modelo molecular simplificado de composición corporal divide al organismo en masa grasa (tejido graso) y en masa libre de grasa (el resto de tejidos)<sup>86</sup>. El análisis de la impedancia corporal es un método indirecto de evaluación nutricional sencillo y reproducible. La técnica se basa en la distinta resistencia que oponen al paso de la corriente eléctrica la grasa y la masa libre de grasa: la conducción eléctrica es considerablemente más elevada en la masa magra que en el tejido adiposo<sup>84</sup>.

Aplicando una corriente alterna a una frecuencia fija y midiendo la impedancia que presenta el cuerpo al paso de la corriente es posible calcular el contenido en agua corporal total. Asumiendo que el factor de hidratación es constante, se puede deducir el valor de la masa magra y la masa grasa. Esta técnica tiene la ventaja de que es una técnica sencilla, relativamente barata, reproducible, no invasiva y que requiere escasa cooperación por parte del paciente. Las principales limitaciones de esta prueba son aquellas situaciones que implican variabilidad en el estado de hidratación y de contenido de electrolitos. Además no existen estudios validados con niveles de riesgo.

### Excreción de creatinina. Índice creatinina-altura

La medición de la excreción de creatinina entra dentro de la evaluación de las proteínas somáticas. La creatinina es un producto de degradación de la ruta metabólica de la síntesis de tejido muscular, por lo que es un buen reflejo de la masa muscular y masa libre de grasa. El índice creatinina-altura relaciona la creatina excretada en orina de 24 horas con la excreción de creatinina normal para la altura del paciente (la masa libre de grasa se relaciona con la altura). Así, valores entre 60-80% reflejan déficit moderado de masa muscular y por debajo de 60% déficit severo. El hecho de que no haya estudios que validen su factor pronóstico y la dificultad para su realización hace que se use poco en clínica<sup>84</sup>.

### Balance nitrogenado

El balance nitrogenado constituye la diferencia entre el aporte de nitrógeno y las pérdidas urinarias, cutáneas y gastrointestinales. En pacientes hospitalizados, con nutrición enteral o parenteral, es útil para estimar la pérdida diaria de nitrógeno, calculando las proteínas que debemos aportar al paciente para obtener un balance nitrogenado equilibrado<sup>84</sup>.

$$BN = \frac{\text{Ingreso proteico (g/24h)}}{6,25} - \text{Nitrógeno ureico} + 4 \text{ (g/24h)}$$

### Dinamometría

La dinamometría es la medición de la fuerza de prensión de la mano y se realiza mediante un dinamómetro. Es un método de valoración funcional del tejido musculoesquelético. En los últimos años ha cobrado especial interés, dado su facilidad de uso comparado con otros métodos mucho más costosos y la validación de estudios como factor pronóstico de complicación. Si bien, existe controversia acerca de los valores normales, valores por debajo de 30 kg en hombres y 20 kg en mujeres en la mano dominante están asociados a sarcopenia<sup>87</sup>.

### Sistema inmune

Existen diferentes test que en relación con el sistema inmunitario al estar relacionado con la desnutrición. Este es el caso de los linfocitos totales cuyo valor por debajo de 1600 linfocitos/ $\mu$ l está asociado a desnutrición. La medición de la respuesta cutánea a los antígenos de hipersensibilidad retardada se usa cada vez menos por su complejidad y porque su resultado se demora 48 horas<sup>84</sup>. El valor predictivo de estas pruebas está disminuido por la existencia de múltiples factores como cirugía, corticoides, quemaduras, anestesia, etc. que pueden causar anergia cutánea y disminución de los linfocitos sanguíneos por sí solos.

### **5.2.3. Valoración global subjetiva (VGS)**

Es método descrito por Detsky et al<sup>88</sup>. en 1987, en el Hospital General de Toronto. Es un método de evaluación del estado nutricional de un sujeto que emplea la historia clínica y la exploración física. Tiene mayor sensibilidad y especificidad que la valoración a través de la medición de albúmina, transferrina, prueba de sensibilidad cutánea, antropometría o el índice de creatinina-altura<sup>88</sup>. Por otro lado, debido a la mayor complejidad del método, el tiempo necesario para su realización y la necesidad de intervención del facultativo no es un método adecuado para screening nutricional poblacional.

Además de evaluar el estado nutricional sirve para establecer pautas claras de niveles de intervención nutricional.

De la **historia clínica** se obtienen la evolución del peso, ingesta dietética actual en relación con la ingesta habitual del paciente, síntomas digestivos presentes en las últimas dos semanas, capacidad funcional y los requerimientos metabólicos.

De la **exploración física** se obtienen la pérdida de grasa subcutánea, musculatura y la presencia de edema o ascitis.

Cada uno de los apartados se valora como leve, moderado o severo y con los datos de todos ellos se clasifica a los pacientes en tres grupos:

- Categoría A: Pacientes con un adecuado estado nutricional.
- Categoría B: Sospecha de desnutrición o desnutrición moderada
- Categoría C: Pacientes que presentan una desnutrición severa.

Entre todos los datos recogidos, los parámetros más relevantes en el resultado final van a ser la pérdida de peso, la ingesta dietética y la pérdida de músculo o tejido subcutáneo. Inicialmente se validó para evaluación de pacientes postquirúrgicos. Modificaciones posteriores hicieron posible su aplicación en el contexto del paciente oncológico con las distintas modalidades de tratamiento<sup>88</sup>.

Ottery et al.<sup>89</sup> describieron la *Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (VGS-GP)*. La diferencia con el original es que se involucra al propio paciente en la evaluación, de forma que éste cumplimenta la primera parte del cuestionario, que está referida a la historia clínica, mientras que el médico rellena el resto de la valoración, que es la parte que hace referencia a los signos físicos. Esto permite acortar el tiempo de realización del test.

El “*Scored VGS-GP*” es una adaptación posterior de la VSG-GP que intenta cuantificar cada uno de los puntos de la recogida de datos, de forma que además de las categorías A, B y C, se obtiene una puntuación que sirve para establecer el tipo de intervención nutricional que se necesita<sup>90</sup>. A pesar que el valor del Scored VGS-GP y la clasificación de los tres grados del VGS-GP están relacionados, su cálculo e interpretación deben realizarse por separado, ya que en determinadas situaciones clínicas pueden darse disociaciones entre las dos (El Scored VGS-GP determina la indicación del tipo de intervención nutricional necesaria, no el nivel de malnutrición en sí mismo).

La VGS se puede complementar con el estudio de parámetros analíticos, habitualmente los niveles de albúmina y prealbúmina<sup>84</sup>. En el **anexo VI** (ver sección anexos) se muestra el formulario de VSG.

### **3.2.4 Nutritional Risk screening (NRS-2002)**

El NRS-2002 es otro método de diagnóstico nutricional. Permite evaluar el estado nutricional del paciente según la pérdida de peso, disminución de la ingesta, IMC y gravedad de la enfermedad. Clasifica a los pacientes según el riesgo nutricional en función de la puntuación total obtenida: riesgo de desnutrición ( $\geq 3$  puntos), no riesgo de desnutrición ( $< 3$  puntos). Ha sido validado en un análisis retrospectivo de 128 estudios controlados y aleatorizados de soporte nutricional<sup>91</sup>.

### 3.3 Recomendaciones de las guías clínicas

En los últimos años, se han venido recogiendo en las diferentes guías clínicas de manejo de pacientes oncológicos, los diferentes avances en materia de evaluación del estado nutricional y el manejo nutricional perioperatorio y relacionado con otras modalidades de tratamiento.

La última actualización del módulo de Cabeza y Cuello de *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)* incluye un apartado específico titulado *Principios de Nutrición*<sup>92</sup>. Dicha guía clínica publicada por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) es un referente internacional en la que se recogen recomendaciones basadas en diferentes estudios, habitualmente con un nivel de evidencia II A o mayor.

Concretamente en relación con la evaluación del estado nutricional del paciente con CEC y C, recomienda que todos los pacientes diagnosticados de CEC y C deberían tener una evaluación del estado nutricional antes y después del tratamiento, por alguna de las herramientas previamente comentadas. Los pacientes que comuniquen una pérdida de peso significativa (5% en el último mes, o 10% en los últimos 6 meses), o aquellos que presenten odinofagia o disfagia relacionada con el tumor, deberán ser evaluados intensivamente por un especialista en nutrición.

Además, recomienda que en el comité multidisciplinario de tumores de cada centro haya un especialista en nutrición para ayudar en la toma de decisiones clínicas. En dicho documento también se propone que dentro del equipo multidisciplinario que va a atender a estos pacientes, se incluya a un rehabilitador especialista en disfagia y en lenguaje, para atender aquellos pacientes con alteraciones en dichas funciones, ya sea antes o después del tratamiento.

## 6. ABORDAJE NUTRICIONAL PERIOPERATORIO EN CEC Y C

Una vez que se ha evaluado el riesgo de presentar desnutrición, el siguiente paso es ofrecer el consejo nutricional. Aunque no se identifique riesgo de desnutrición en pacientes aparentemente sanos, es conveniente en estos pacientes la entrevista con un profesional especialista en dietética. En dicha entrevista se hacen recomendaciones de dieta equilibrada y hábitos de vida saludable (incluidos consejos acerca de tabaco y alcohol). En los pacientes que se van a someter a una cirugía oncológica es interesante aumentar la ingesta dietética de proteínas de alto valor biológico<sup>70</sup>.

Para pacientes con riesgo de desnutrición o desnutrición de leve a moderada que toleren adecuadamente la vía oral, los suplementos orales preoperatorios son una buena opción<sup>70</sup>. Existen en el mercado, numerosos preparados comerciales que pueden usarse para conseguir los requerimientos nutricionales de cara a la cirugía. Otra alternativa válida según algunos autores es el empleo de recetas caseras. Esto tiene una ventaja económica pero requiere mayor implicación del paciente. Ejemplo de estas medidas caseras son el empleo de legumbres, huevos, helado, puré de patatas, salsas calóricas como la mayonesa, chocolate etc. Éstas consiguen aumentar notablemente la ingesta calórica sin aumentar prácticamente el volumen de ingesta.

Los pacientes con desnutrición establecida al diagnóstico y con dificultad severa para tolerar la vía oral, precisan nutrición enteral. Así mismo, la gran mayoría de pacientes con CEC y C precisarán nutrición enteral por estar contraindicada la vía oral durante un periodo de tiempo variable tras la cirugía. Existen numerosas fórmulas enterales en el mercado. La mayoría de ellas presentan una osmolaridad que varía entre 300 y 700 mOsm/kg. Su osmolaridad va a depender de la cantidad de solutos presentes en la dilución. Cuanto menor sea el tamaño de las moléculas disueltas, la osmolaridad será mayor. En función del tipo de soluto presente se pueden dividir las fórmulas enterales en 2 tipos: monoméricas u oligoméricas y poliméricas<sup>70</sup>.

Las fórmulas poliméricas son fórmulas nutricionalmente completas, en los que los tres nutrientes básicos (proteínas, hidratos de carbono y grasas) se encuentran en forma compleja, es decir, en forma de polímeros o macromoléculas. Las proteínas, intactas o parcialmente hidrolizadas, proceden de la ovoalbúmina, lactoalbúmina, caseína, proteínas de la carne y de extractos vegetales, especialmente de la soja. Las grasas se encuentran principalmente en forma de triglicéridos de cadena media y en menor proporción, aunque suficiente, de triglicéridos de cadena larga, así como monoglicéridos y diglicéridos (estos dos últimos para mejorar su absorción) procedentes de aceites

vegetales. Los hidratos de carbono se presentan, en su mayor parte, en forma de polímeros de glucosa obtenidos por hidrólisis enzimática del almidón de maíz (maltodextrinas), aunque también pueden contener cierta cantidad de disacáridos y oligosacáridos de la glucosa, sacarosa, fructosa, maltosa y dextrinomaltosa. Prácticamente todas las dietas poliméricas carecen de lactosa y colesterol, y contienen vitaminas y minerales esenciales. Se pueden usar en la gran mayoría de pacientes (con función digestiva y absorptiva intacta). Los suplementos orales poliméricos, indicados por ejemplo en la fase previa a la cirugía, cuando no hay intolerancia oral, son muy similares en su composición<sup>93</sup>.

Por el contrario las fórmulas monoméricas o oligoméricas una capacidad digestiva intacta para su digestión y absorción. Los hidrolizados de proteínas se encuentran en forma de oligopéptidos de 2-6 aminoácidos (o aminoácidos libres en el caso de las monoméricas) y poca cantidad de grasa, fundamentalmente en forma de triglicéridos de cadena media. Los hidratos de carbono se encuentran en la misma forma que en las dietas poliméricas, y no contienen fibra alimentaria. La osmolaridad de este tipo de formulaciones es más elevada, debido al mayor número de partículas por unidad de volumen, y se suelen presentar en forma de polvo<sup>93</sup>.

La mayoría de fórmulas enterales contienen 1 kcal/ml, aunque hay algunas con el doble de contenido calórico. Éstas están indicadas en aquellos casos con necesidades calóricas elevadas. Existen otras formulaciones específicas para patologías concretas como insuficiencia renal o hepática que restringen determinados nutrientes como algunos aminoácidos<sup>93</sup>.

En los últimos años, trasladando los hallazgos de la investigación básica, se han desarrollado suplementos orales específicos y formulaciones enterales con arginina, nucleótidos y ácidos grasos omega 3 (entre otros componentes). Éstas, debido a la acción sobre el sistema inmune, han demostrado reducir las infecciones postoperatorias<sup>94</sup>. Se han denominado fórmulas inmunomoduladoras, y más adelante se analizarán con más detalle.

La prescripción de la nutrición enteral debe estar diseñada para cubrir las necesidades nutricionales del postoperatorio, que puede oscilar entre 25 y 35 kcal/kg de peso/día<sup>70</sup>. La evidencia clínica derivada de estudios animales y clínicos demuestra que la administración enteral precoz tras la cirugía es beneficiosa, en términos de cicatrización de heridas si se compara con el ayuno prolongado<sup>95</sup>.



La nutrición parenteral es la última opción de tratamiento nutricional y se emplea como último recurso. La nutrición parenteral total está reservada a aquellos pacientes con desnutrición severa con requerimientos metabólicos inmediatos y que han perdido por completo la función del intestino delgado. Esta intervención es mucho más cara, requiere de una vía central y está asociada con un mayor número de complicaciones<sup>96</sup>.

La nutrición enteral se suministra a los pacientes a través de sondas nasogástricas (SNG), gastrostomías o menos frecuentemente, yeyunostomías. Como se ha comentado previamente, la indicación de esta forma de intervención nutricional puede estar indicada en los pacientes con CEC y C previo a la cirugía, debido a que presenten una desnutrición franca. Tras muchas cirugías oncológicas de CEC y C los pacientes presentarán frecuentemente la necesidad de alimentación enteral por SNG por estar contraindicada la vía oral hasta la cicatrización.

Las guías clínicas recomiendan indicar la realización de gastrostomía en aquellos pacientes, en los que se prevea que la vía oral no va a ser restituida en el medio plazo<sup>97-99</sup>. Un posible ejemplo son aquellos pacientes con CEC y C en estadio avanzado en los que se pronostique que vayan a precisar tratamiento complementario con quimioterapia y radioterapia posterior a la cirugía. Algunos autores concretan la cifra de 30 días sin que se prevea que se pueda restituir la vía oral, cifra a partir de la cual, estaría indicado realizar una gastrostomía<sup>70</sup>. En cualquier caso, hay que individualizar dicha decisión en función del paciente dado que la realización de gastrostomía no está exenta de complicaciones. En un estudio prospectivo realizado en pacientes con CEC y C en el que se comparaba la realización de gastrostomía guiada por endoscopia frente a gastrostomía guiada por radiología intervencionista, se cuantificó una incidencia de complicaciones mayores del 3,3% con la técnica endoscópica frente a un 15,6% con la técnica de radiología intervencionista<sup>100</sup>.

En los últimos años se ha puesto la lupa sobre la importancia y repercusión de una condición clínica denominada *Síndrome de Realimentación*. Este síndrome potencialmente fatal, ocurre en pacientes con desnutrición franca que han estado en ayuno prolongado y que después reciben nutrición artificial, ya sea por vía enteral o parenteral<sup>101</sup>. Es un síndrome metabólico complejo en el que la hipopotasemia es la característica distintiva. Puede presentar también cambios en el metabolismo de la glucosa, proteínas y lípidos, desequilibrio hidroelectrolítico, déficit de tiamina, hipopotasemia e hipomagnesemia<sup>102,103</sup>.

La incidencia real del síndrome de realimentación es desconocida, debido a que aún no hay un consenso internacional en sus criterios diagnósticos. En un artículo de revisión sobre el síndrome de realimentación en pacientes postquirúrgicos de CEC y C no se encontraron ninguna cifra aproximada de incidencia en este grupo de pacientes<sup>101</sup>.

La causa intrínseca inicial del síndrome de realimentación, es una realimentación rápida después de que el organismo haya presentado un estado de desnutrición muy severa. El tipo de alimentación artificial no es determinante. Como consecuencia de una situación de ayuno, el organismo cambia los hidratos de carbono por los lípidos y proteínas somáticas como fuentes de energía principal y reduce hasta en un 25 % el metabolismo basal. Esto se lleva a cabo mediante un aumento de la gluconeogénesis hepática a partir de glicerol, aminoácidos (glutamina y alanina) y lactato. La mayor parte de la glucosa obtenida está destinada a nutrir al cerebro, mientras que los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos serán el sustrato energético del resto del organismo<sup>101,104</sup>.

Si el ayuno continúa (ayuno prolongado de 5-7 días), el cuerpo en un intento de proteger al músculo ya que si no la pérdida de proteínas musculares sería insostenible, reduce la gluconeogénesis hepática y la glucemia. Los tejidos periféricos se modulan para que en ellos los ácidos grasos libres sea la principal fuente de energía y los cuerpos cetónicos se reservan para el consumo energético cerebral. Todas estas modulaciones de las rutas metabólicas van acompañadas de una depleción intracelular de todos los iones, en el que el ion fosfato es el más característico, aunque paradójicamente los niveles en plasma permanezcan normales<sup>101,104</sup>.

Cuando se establece de nuevo la alimentación de manera rápida, el organismo pasa súbitamente de un estado catabólico a un estado anabólico. La reintroducción de los hidratos de carbono induce la estimulación de insulina, lo que conlleva una entrada celular masiva de glucosa, potasio, magnesio, fósforo y agua al compartimento intracelular. Por otro lado se estimula la producción de proteínas y grasas, que junto con el aumento de la tasa de recambio celular, eleva más el consumo de los electrolitos. Este déficit intracelular y extracelular de electrolitos es en última instancia el desencadenante de un complejo síndrome clínico.

Las manifestaciones clínicas son variadas, y como se ha comentado previamente, no existen criterios clínicos universales. Se pueden agrupar en manifestaciones neurológicas, cardiocirculatorias, respiratorias, fracaso renal y alteraciones digestivas<sup>101</sup>.

Lo más importante para la prevención del síndrome de realimentación es la identificación de los factores de riesgo. Recientemente la institución británica National

Institute for Clinical Excellence (NICE) publicó una guía clínica sobre la prevención y manejo del Síndrome de Realimentación<sup>105</sup>. En ella se especifican los criterios clínicos de riesgo para el síndrome de realimentación (**Cuadro 6**).

CUADRO 6. CRITERIOS PROPUESTOS POR NICE DE RIESGO DE SÍNDROME DE REALIMENTACIÓN (GRADO DE RECOMENDACIÓN D)*
<p>PACIENTES QUE CUMPLAN 1 DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IMC MENOR A 16 KG/M<sup>2</sup></li> <li>▪ PÉRDIDA DE PESO NO INTENCIONADA DE POR LO MENOS 15% EN LOS ÚLTIMOS 3-6 MESES</li> <li>▪ AUSENCIA O MUY POCA INGESTA LOS 10 DÍAS PREVIOS</li> <li>▪ NIVELES BAJOS DE POTASIO, FOSFATO O MAGNESIO ANTES DE LA REALIMENTACIÓN</li> </ul> <p>PACIENTES QUE CUMPLAN 2 O MÁS DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IMC MENOR A 18,5 KG/M<sup>2</sup></li> <li>▪ PÉRDIDA DE PESO NO INTENCIONADA DE POR LO MENOS 10% EN LOS ÚLTIMOS 3-6 MESES</li> <li>▪ AUSENCIA O MUY POCA INGESTA LOS 5 DÍAS PREVIOS</li> <li>▪ ANTECEDENTE DE ABUSO DE ALCOHOL, DM INSULINO-DEPENDIENTE, QUIMIOTERAPIA, INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES O DIURÉTICOS</li> </ul>

\*Modificado de NICE. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. 2006 [3 de abril de 2017]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg32/chapter/1-Guidance#what-to-give-in-hospital-and-the-community>.

Muchos pacientes intervenidos de cirugía oncológica de CEC y C, pueden cumplir los criterios de riesgo de síndrome de realimentación por lo que el equipo multidisciplinar deberá tener en cuenta dicha posibilidad.

Las guías clínicas de NICE a este respecto recomiendan reintroducir la nutrición artificial en los pacientes de riesgo, empezando con no más del 50% del requerimiento calórico diario (10 kcal /kg /día) e ir aumentado progresivamente condicionado por la tolerancia hasta alcanzar las necesidades teóricas en 4-7 días. En pacientes con desnutrición severa (IMC menor a 14/Kg/m<sup>2</sup>), o ausencia casi total de ingesta en las 2 semanas previas, dichas guías recomiendan empezar por 5 kcal/kg/día con monitorización cardiaca continua por el riesgo de arritmias<sup>105</sup>. En estos pacientes de alto riesgo es preciso monitorizar los niveles de potasio, fosfato, calcio y magnesio todos los días la primera semana y después 3 veces a la semana<sup>105</sup>. Además, a no ser que los valores plasmáticos estén por encima de rango, hay que suplementar de manera preventiva (vía enteral o intravenosa) el potasio (2–4 mmol/kg/día), fosfato (0.3–0.6 mmol/kg/día) y magnesio (0.2 mmol/kg/día intravenoso, o 0.4 mmol/kg/día oral)<sup>105</sup>.

Por último, no existen estudios aleatorizados sobre el manejo del síndrome de realimentación cuando ya está establecido<sup>105</sup>. Una vez detectado clínica y analíticamente, se deberá reducir la alimentación. El tratamiento efectivo es la

reposición de los electrolitos con monitorización exhaustiva por vía parenteral. Los casos severos con riesgo de descompensación cardíaca precisarán ingreso en UVI con monitorización de la presión venosa central<sup>105</sup>.

## 7. INMUNONUTRICIÓN

En los últimos años, la farmaconutrición ha emergido como un nuevo campo dentro de la Nutrición clínica. El soporte nutricional, que previamente se ha comentado, busca cubrir las necesidades energéticas y de los distintos nutrientes, en todas las situaciones clínicas posibles. La farmaconutrición busca, a través de la suplementación en la dieta de nutrientes seleccionados, un efecto terapéutico en los pacientes, mediante la acción farmacológica de los mismos. Al igual que ocurre con el resto de la farmacoterapia, la farmaconutrición trata de trasladar a la clínica los resultados obtenidos en la investigación básica<sup>106</sup>.

Dentro de la farmaconutrición, la inmunonutrición trata de modular la actividad del sistema inmunológico a través del aporte de determinados nutrientes específicos o inmunonutrientes. Estos inmunonutrientes, además de regular la respuesta inmunitaria del huésped, mantienen la funcionalidad de la barrera mucosa y ayudan a modular la reacción inflamatoria local, sistémica, el balance nitrogenado y la síntesis proteica<sup>107</sup>.

### **7.1 Acción específica de los inmunonutrientes específicos sobre el sistema inmune** Arginina

La arginina (L-arginina) es un aminoácido semiesencial que se convierte en esencial durante las fases de crecimiento y en situaciones hipermetabólicas. Se sintetiza fundamentalmente en el riñón a partir de la citrulina procedente del intestino. Los productos metabólicos de la arginina y no la propia arginina, son los que van a participar en última instancia en la restitución celular (relacionado con la cicatrización) y modulación del sistema inmunitario<sup>106</sup>.

Existen dos sistemas enzimáticos relacionados con la arginina que van a ser clave en el destino de la ruta metabólica de la misma: el sistema de la arginasa (tipo I y II) y el de la Óxido Nítrico Sintetasa (NOS). La expresión de Arginasa I (AI) se ha demostrado que está aumentada en los macrófagos activados<sup>108</sup>.

La arginina es esencial para la repuesta efectora de los linfocitos T. Los linfocitos T CD4+ se pueden diferenciar en dos tipos funcionales distintos. En primer lugar los linfocitos Thelper 1 (Th1), secretan pro-inflamatorias Interleucina 1(IL-1), Factor de Necrosis Tumoral (TNF- $\alpha$ ) e Interferón Gamma (IF- $\gamma$ ) que son las mediadoras de la respuesta inmune celular. Por el contrario los linfocitos Thelper 2 (Th2), secretan citocinas inflamatorias propias de la inmunidad humoral como Interleucina 4 (IL-4), Interleucina 10 (IL-10) y Factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ).

Del equilibrio funcional del ratio de citocinas inflamatorias Th1/Th2, depende que la respuesta inmune sea adecuada o no a la agresión, y este equilibrio no solo está modulado por la arginina sino por un complejo sistema de citocinas<sup>109</sup>.

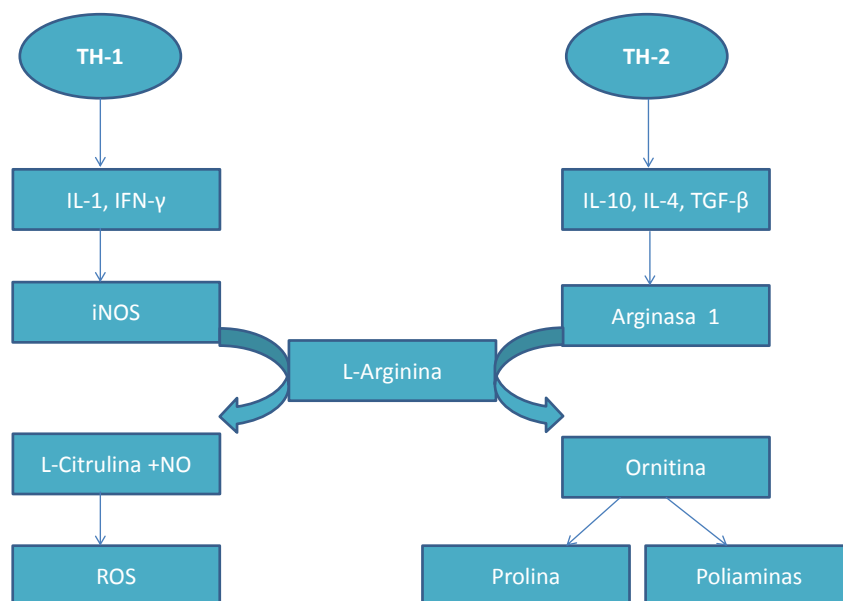
El tipo de citocina inflamatoria predominante en el estado inmune es el que determina cuál de las dos rutas metabólicas es la predominante. Así, un estado inmunitario pro-Thelper 1, como el que ocurre en una sepsis, hace que predominen citocinas Thelper1: IL- 1, TNF- $\alpha$  e IF- $\gamma$ . Éstas inducen la actividad de la NOS. La producción sostenida de óxido nítrico es uno de los principales causantes de los efectos deletéreos de la inflamación continuada de la sepsis<sup>106,110</sup>.

Se piensa que la suplementación con arginina en dosis mayores de los requerimientos normales en estos casos, pueda producir una activación de la vía de la AI, y secundariamente por efecto de retroalimentación negativa y de consumo de sustrato, hacer que se reduzca la producción deletérea de Óxido Nítrico (NO)<sup>106,110</sup>. Otros autores no están de acuerdo con este mecanismo del beneficio de la arginina, ya que sugieren que el efecto deletéreo observado en un estudio de críticos con inestabilidad hemodinámica, que recibieron arginina suplementada a altas dosis, fue precisamente mediado por la inducción de la vía del NO<sup>111</sup>. El motivo de esta disparidad de resultados no está claro, y en él pueden influir otros factores como la dosis suplementada, el medio de administración (parenteral o enteral) o la diferente severidad de la patología en los modelos animales<sup>106</sup>.

Por el contrario, un estado inmunitario pro-Thelper II (como ocurre en la agresión quirúrgica o en el trauma), hace que predominen Interleucina 4(IL-4), Interleucina 10(IL-10) y Factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), los cuales inducen a AI. A la luz de los resultados de ensayos en humanos con inmunonutrición preoperatoria con arginina (y ácidos grasos  $\omega$ -3) se piensa que dicha suplementación ayuda a modular la excesiva diferenciación hacia Th2 postquirúrgica, la cual es perjudicial para el organismo al disminuir la inmunidad celular contra los patógenos<sup>109,112</sup>.

Por tanto la suplementación con arginina, va a corregir por un mecanismo de retroalimentación negativa y de consumo de sustrato los desequilibrios que se pueden producir en las sustancias efectoras del sistema Th1/Th2 hacia uno u otro lado, dependiendo de las situaciones en las que se encuentre el organismo (sepsis establecida vs agresión traumática o quirúrgica)<sup>109</sup> **(Gráfico 1)**.

### Gráfico 1. Rutas metabólicas de L-arginina en relación a linfocitos T-helper\*



\*Modificado de Santora R, Kozar RA. Molecular mechanisms of pharmaconutrients. J Surg Res. 2010 Jun 15;161(2):288-94.

L-arginina es metabolizada de manera diferencial en función del perfil predominante de citocinas. Las citocinas Th-1 que acompañan a la respuesta pro-inflamatoria dirigen la ruta metabólica hacia la síntesis de óxido nítrico (NO) y especies reactivas de oxígeno (ROS). El perfil de citocinas Th-2 provoca vía arginasa 1, la formación de prolina y poliaminas, las cuales promueven la división celular y la síntesis de colágeno. IL-1 (interleucina 1), IFN-γ (interferón gamma), iNOS (óxido nítrico sintetasa inducible) IL-10 (interleucina 10), IL-4 (interleucina 4), TGF-β (Factor de crecimiento tumoral beta).

Recientemente se ha abierto otra línea de investigación sobre otro posible mecanismo de modulación de la arginina en el sistema inmune. En un estudio realizado con modelos animales, específicamente con ratones transgénicos con sobre-expresión de Arginasa I en los enterocitos, se observó que dicha sobre-expresión reducía dramáticamente los niveles de arginina circulante. Paralelo a esta reducción de arginina plasmática se produjo una alteración en la línea de maduración de los linfocitos B, por lo que los autores concluyen que la arginina puede ser un aminoácido esencial para la maduración de los linfocitos pre-B<sup>113</sup>.

#### Ácidos grasos omega-3 (ω-3)

Dentro de la lista de ácidos grasos ω-3, y concretamente de cadena larga, los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosohexaenoico (DHA) son los activos desde el punto de vista de la inmunonutrición. Éstos han demostrado tener un efecto antiinflamatorio, que se piensa es mediado a través de cuatro mecanismos. En primer lugar debido al desplazamiento competitivo del ácido araquidónico de la membrana celular<sup>106</sup>. En segundo lugar, por el aumento de producción de prostaglandina E-3 y disminución de la E-2 (esto aumenta la diferenciación de linfocitos Th)<sup>114</sup>. En tercer lugar, mediado por una disminución del factor nuclear kappa- B (NF-κB) y del factor AP1, se

disminuye la producción de  $\text{TNF-}\alpha$ , y por lo tanto se modula la a la baja la inflamación<sup>115,116</sup>. En último lugar, en otro modelo animal, se observó una reducción del óxido nítrico a través de la inhibición de la expresión celular de la óxido nítrico sintetasa (NOS)<sup>117</sup>.

En estudios sobre pacientes críticos con distress respiratorio se ha observado mejoría de los parámetros de mecánica ventilatoria con la suplementación de ácidos grasos  $\omega$ -3<sup>118,119</sup>. Esto va en consonancia con la evidencia clínica con respecto a infecciones respiratorias que después de comentará.

### Nucleótidos

Los nucleótidos son compuestos intracelulares de bajo peso molecular constituidos por una base púrica o pirimidínica, una pentosa y uno o más grupos fosfatos. Son los sustratos para la síntesis de ADN, ARN, ATP y otras coenzimas. Se pueden producir de novo, o en situaciones que requieran rápida división celular, mediante la ruta de rescate, que es mucho más rápida. El factor limitante de ésta última es la disponibilidad de bases libres. Con los resultados de modelos animales, se piensa que existe un beneficio añadido de suplementar con nucleótidos, ya que así se facilita la ruta metabólica de rescate de células en hiperproliferación, como son los linfocitos y células epiteliales, tras cirugía o trauma<sup>106,120-122</sup>

Existe otro posible mecanismo de modulación sobre la parte inespecífica del sistema inmune. Esto se deriva de los hallazgos de la suplementación en fórmulas de alimentación neonatales, en las que se piensa que dicha suplementación con nucleótidos actúa como prebiótico, aumentando la flora beneficiosa, y se manera secundaria, manteniendo la integridad funcional de la barrera intestinal al reducir el daño mediado por endotoxinas<sup>123,124</sup>.

### Glutamina

La glutamina es un aminoácido no esencial ampliamente distribuido por el organismo y producido principalmente en el músculo, que puede llegar a ser esencial en determinados procesos patológicos<sup>106</sup>. En un modelo animal se demostró que en situaciones de isquemia intestinal la glutamina es la principal fuente de energía por delante de la glucosa<sup>125</sup>. Modula el sistema inmunitario por múltiples vías: precursor de la gluconeogénesis, sustrato para la formación de arginina, donante de nitrógeno para la síntesis de purinas y pirimidinas y sustrato energético para los enterocitos, linfocitos, macrófagos, fibroblastos y otras células de división rápida<sup>126</sup>.

### Vitaminas y oligoelementos



A continuación se comentará brevemente ciertas vitaminas y oligoelementos sobre los que todavía no existe todavía suficiente evidencia por la investigación traslacional en cirugía, pero que sí, tienen un efecto teórico modulador sobre el sistema inmune.

Cabe destacar que no se ha podido establecer las necesidades vitamínicas y de oligoelementos, en las distintas situaciones clínicas.

La vitamina A actúa a nivel fisiológico en el mantenimiento de la integridad de los epitelios y en la estimulación de funciones del sistema inmunitario. Se ha comunicado mayor número de infecciones intestinales en situación de déficit<sup>127</sup>.

El zinc es cofactor de numerosas enzimas implicadas en la síntesis ADN y otros procesos metabólicos. La deficiencia de zinc se ha relacionado con la disminución de la actividad de los linfocitos T, macrófagos, células NK y la producción de inmunoglobulinas<sup>128</sup>.

El déficit de hierro no sólo induce anemia sino que altera la funcionalidad de los neutrófilos y macrófagos, disminuye los linfocitos T y las células NK y altera la producción de citocinas y de IFN- $\gamma$ <sup>128</sup>.

#### Antioxidantes

El estrés oxidativo secundario a los estados de hiperinflamación altera la función de las barreras mucosas. Esto está mediado por especies reactivas de oxígeno (ROS-)<sup>106</sup>. El sistema de regulación del equilibrio del potencial redox orgánico es muy complejo. Existen múltiples sistemas enzimáticos antioxidantes como la superóxido dismutasa, catalasas y glutatión peroxidasa, que están asociados a oligoelementos que actúan como cofactores (selenio, zinc, hierro y manganeso). Esta es la base teórica de la suplementación con sustancias inductores de los sistemas antioxidantes y de sus cofactores. A diferencia de los anteriores inmunonutrientes, todavía no se ha logrado identificar en estudios aleatorizados prospectivos beneficio en la suplementación aislada de distintos antioxidantes, pero sí se han comunicado diferencias en variables secundarias relacionadas con niveles de inflamación<sup>106</sup>.

Uno de los antioxidantes más estudiado es el selenio. En este momento está en marcha el primer estudio prospectivo multicéntrico en pacientes críticos con hipoperfusión y suplementación de selenio. Este estudio, todavía en fase I, tiene varios brazos de aleatorización con diferentes dosis de suplementación frente a control, y no ha comunicado todavía resultados clínicos<sup>129</sup>.

## 7.2 Inmunonutrición en la cirugía de CEC y C: evidencia clínica

En los últimos años se han publicado numerosos ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de fórmulas inmunomoduladoras, tanto orales preoperatorios, como enterales postoperatorias (perioperatorias en global) para uso en cirugía mayor electiva. En general, los componentes activos de las fórmulas estudiadas han sido arginina, ácidos grasos  $\omega$ -3 y nucleótidos en distintas concentraciones. Otros ensayos han estudiado la suplementación de glutamina de manera aislada<sup>94</sup>.

La cirugía oncológica gastrointestinal es el tipo de cirugía, donde mejor se han validado los efectos beneficiosos de las fórmulas inmunomoduladoras enriquecidas con arginina, ácidos grasos  $\omega$ -3 y nucleótidos, en términos de reducción de infecciones postoperatorias (tanto de sitio quirúrgico como sistémicas), estancia hospitalaria y costes económicos de la atención hospitalaria. La gran mayoría de estos estudios se han realizado con la fórmula comercial Impact® (Nestlé HealthCare Nutrition, Florham Park, NJ)<sup>94</sup>. Dicho beneficio, se ha observado también en pacientes con buen estado nutricional<sup>130</sup>. Además, dos de los últimos meta-análisis sobre IN en cáncer gastrointestinal con fórmulas controles isonitrogenadas e isocalóricas, han objetivado un beneficio sinérgico cuando la suplementación se realiza conjuntamente con arginina y ácidos grasos  $\omega$ -3, independientemente del estado nutricional previo<sup>131,132</sup>.

El primer ensayo aleatorizado sobre inmunonutrición en el periodo perioperatorio de CEC y C fue el de Snyderman et al. en 1999<sup>133</sup>. En su estudio los pacientes que recibieron inmunonutrición (Impact®) tuvieron menor número de infecciones de todo tipo, si bien no se observó diferencias en las complicaciones (fístulas faringocutáneas incluidas) ni en la estancia hospitalaria. En posteriores estudios en CEC y C se han comunicado beneficios clínicos y analíticos. Si bien, cabe destacar que se ha producido bastante heterogeneidad en criterios de inclusión, composición diferencial, forma de prescripción y en las variables de estudio comunicadas<sup>134</sup>.

Basándose en los resultados de los diferentes meta-análisis sobre inmunonutrición en cirugía gastrointestinal oncológica electiva<sup>131,132,135-137</sup>, junto con los estudios individuales publicados sobre inmunonutrición en CEC y C, tanto la guía americana de Nutrición de referencia, como la europea, recomendaban hasta 2013 (nivel de recomendación A) la utilización de fórmulas inmunomoduladoras en el periodo perioperatorio de cirugía oncológica gastrointestinal, y específicamente, de la cirugía oncológica del CEC y C<sup>99,138</sup>. Posteriormente las recomendaciones se han vuelto menos específicas y se ha reducido el nivel de evidencia<sup>94,97,98</sup>. Dichas guías sugieren que es

preciso nuevas investigaciones para confirmar los beneficios clínicos atribuidos a las fórmulas inmunomoduladoras, determinar claramente el efecto diferencias de cada uno de los micronutrientes, definir claramente cuáles son los efectos clínicos que se deberían evaluar y establecer claramente qué tipo de pacientes son los más beneficiados.

Los resultados obtenidos en inmunonutrición perioperatoria en CEC y C son prometedores, pero no concluyentes<sup>94</sup>. Casas et al. (2012)<sup>134</sup> realizaron una revisión sistemática de todos los ensayos con inmunonutrición basada en arginina hasta esa fecha (con y sin otros inmunonutrientes). En dicha revisión, se objetivó una gran heterogeneidad en el diseño de los estudios. Se observó una reducción global de la estancia hospitalaria que se estimó en alrededor de 3,5 días, aunque los motivos no quedaron plenamente justificados. Algunos de los artículos de dicha revisión comunicaron una reducción general de las infecciones postoperatorias.

Los resultados más conflictivos, fueron los relacionados a las complicaciones postoperatorias, y más concretamente, a la formación de fístulas faringo-cutáneas durante el postoperatorio. En aproximadamente la mitad de los estudios se observó una reducción de las fístulas. En uno de los ensayos realizados por De Luis et al., se objetivó una reducción significativa de las fístulas faringo-cutáneas dosis-dependiente de arginina (mayor reducción en el brazo que recibió fórmula enteral específicamente diseñada para el estudio con alta dosis de arginina)<sup>139</sup>.

Tanto uno de los estudios realizados por Casas et al<sup>140</sup>, como el primer ensayo realizado con inmunonutrición en CEC y C realizado por Snyderman et al<sup>133</sup>; obtuvieron paradójicamente un aumento de las fístulas faringocutáneas, en alguno de los brazos de estudio que recibió IN. Los autores apuntaron que es posible, que en el caso de la cirugía oncológica de CEC y C, la formación de fístulas faringocutáneas puede tener menor relación con el estado inmunitario de los pacientes, y más relación con otros factores aún no establecidos, como aquellos relacionados con la técnica. En cualquier caso, son precisos más ensayos, para esclarecer estos resultados contradictorios.

En la misma línea, en las revisiones sistemáticas sobre IN en CEC y C de Stableforth et al.<sup>141</sup> y de Vidal-Casariago et al.<sup>142</sup> se apunta que son precisos nuevos estudios aleatorizados para mejorar el nivel de evidencia de la recomendación de fórmulas inmunomoduladoras perioperatorias en estos pacientes.

Cabe destacar que hasta la presente fecha, el único ensayo publicado ensayo que evalúa la intervención con IN (con arginina y ácidos grasos  $\omega$ -3) oral en CEC y C, de manera exclusiva en uno de los brazos en el periodo preoperatorio, es el de Falawee et

al.<sup>143</sup>. Los autores sugieren que en su ensayo, la elevada falta de adhesión al tratamiento ha podido condicionar sus resultados negativos, ya que no consiguieron objetivar diferencias en los parámetros clínicos con respecto a la fórmula control en el análisis por intención de tratar (tampoco las hubo en el tercer grupo que recibió IN pre y postoperatoria).

Por el contrario, se han comunicado numerosos ensayos clínicos positivos sobre IN oral/enteral, exclusivamente preoperatoria, en cirugía oncológica gastro-intestinal<sup>109,144-147</sup>. Numerosos autores sugieren que empezar la administración de la IN antes de la cirugía es la clave para obtener beneficios clínicos<sup>94</sup>. De hecho, se ha demostrado que cuando la IN se administra solamente después de la cirugía, la mejoría de la función fagocitaria, la mitogénesis linfocitaria y en los perfiles de citocinas, se produce días después de la operación<sup>94,148</sup>.

Lo anterior apoya la hipótesis de que si se administra la IN antes de la cirugía, los sustratos suministrados no van a alcanzar los niveles plasmáticos tisulares adecuados. En la última ampliación de la guía clínica de la *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN)<sup>149</sup> se recoge una conclusión de estudios que diferenciaron entre pacientes con buen estado nutricional y pacientes con desnutrición establecida. En los primeros, parece ser que la IN preoperatoria es beneficiosa por los efectos inmunomoduladores de los componentes ya comentados, y no tanto por el valor nutricional de las fórmulas suministradas. Así en este subgrupo de pacientes, la continuación de la IN durante el postoperatorio no aportaría tanto beneficio como en el periodo preoperatorio<sup>147</sup>. Por el contrario, en los pacientes con desnutrición severa, la administración de IN perioperatoria (pre y postoperatoria) resulta beneficiosa, perdiéndose el efecto clínico positivo cuando solamente se administra de manera preoperatoria<sup>150</sup>.

Además de la localización gastro-intestinal y en CEC y C, se han publicado también ensayos clínicos positivos con IN (también basados en arginina y ácidos grasos  $\omega$ -3) en otras localizaciones<sup>151-154</sup>. Dichas cirugías, como la cirugía ortopédica, torácica, ginecológica u urológica, presentan también un relativo alto riesgo de infección postoperatoria.

Algunos autores, sugieren que existen motivos justificados, para ampliar la indicación de IN, a aquellas cirugías en las que exista de base un riesgo alto de infección postoperatoria. Dicha idea ésta recogida en el artículo consenso del congreso de 2013 de Nutrición Quirúrgica de la ASPEN<sup>94</sup>. Así, aunque el grado mayor de evidencia de beneficio

clínico está en la cirugía gastro-intestinal oncológica y en menor medida, en la cirugía de CEC y C, parece razonable ampliar dicha indicación a aquella cirugía (sea oncológica o no) sobre cualquier localización anatómica, si el riesgo de infección es elevado.

En dicho consenso se apuntó no obstante, la necesidad también de investigar sobre la seguridad oncológica de la IN basada en arginina, ácidos grasos  $\omega$ -3 y nucleótidos, ya que hay que tener en cuenta la biología molecular de los tumores y la posible interacción con dichos micronutrientes (sobre todo con la arginina). En este sentido, se ha comunicado un efecto anticancerígeno de la suplementación con arginina junto con la quimioterapia habitual en un modelo animal con tumores de mama<sup>155</sup>.

Sin embargo, recientemente la investigación básica ha descubierto una nueva posible diana terapéutica en aquellos cánceres con crecimiento tumoral-arginina dependiente. En modelos animales y en vitro con leucemia mieloide, se ha demostrado un aumento del crecimiento tumoral con la suplementación de arginina y una reducción del crecimiento cuando se realiza una privación de la misma<sup>156</sup>. En cuanto a tumores sólidos, se han visto que los melanomas, carcinomas hepatocelulares, mesoteliomas y ciertos tumores renales pueden tener un crecimiento arginina-dependiente al no expresar la enzima arginosuccinato sintetasa (lo que los hace dependientes de la arginina circulante). De esta manera, en dichos tumores la privación con arginina parece posicionarse como una posible futura diana terapéutica<sup>157</sup>. Lógicamente, parece prudente contraindicar la IN en estos tumores hasta que no haya más datos.

En el caso del CEC y C no se ha comunicado ninguna relación de crecimiento tumoral con niveles de arginina<sup>94</sup>. De hecho, el estudio más importante sobre seguridad oncológica a largo plazo sobre IN basada en arginina, se centra en pacientes con CEC y C. Buijs et al. comunicaron una mayor supervivencia a largo plazo en pacientes con CEC y C que recibieron IN con arginina, aunque sin poderse explicar la causa<sup>158</sup>.

Con respecto a la coste-efectividad de la IN, existen números estudios en cirugía gastro-intestinal centrados en coste-efectividad, que avalan la reducción de costes de atención médica con la prescripción de IN perioperatoria<sup>159-162</sup>. Dicho ahorro se explica porque la reducción de la estancia hospitalaria y las complicaciones infecciosas previamente comentadas, compensan el moderado aumento de gasto con las fórmulas inmunomoduladores (con respecto a las fórmulas isocalóricas e isonitrogenadas perioperatorias). En el panel de expertos del congreso Nutrición Quirúrgica de la ASPEN de 2013 se sugirió, que a pesar de no haber estudios específicos de coste-efectividad en el resto de localizaciones (como en el CEC y C), parece claro que la IN perioperatoria es

una medida costo-efectiva cuando la cirugía tiene alto riesgo de infección postoperatoria<sup>94</sup>. En aquellas cirugías con muy bajo riesgo de infección postoperatoria, aunque la IN perioperatoria pudiera ser segura y potencialmente beneficiosa para el paciente, el elevado número necesario a tratar (NNT) sería tan elevado que condicionaría el análisis de coste-efectividad<sup>94</sup>.

Por último, aunque los estudios experimentales en modelos animales parecían arrojar resultados prometedores acerca de la suplementación con glutamina, los resultados de los ensayos clínicos hasta la fecha, no demuestran por completo su utilidad en el manejo perioperatorio<sup>94</sup>. Los ensayos con suplementación con glutamina que se ha realizado en pacientes críticos o cirugía gastrointestinal, que utilizaron suplementos con glutamina enteral o parenteral, arrojan resultados contradictorios. Se han publicado varias revisiones sistemáticas sobre la suplementación con glutamina<sup>163,164</sup>. Los ensayos incluidos tienen un tamaño muestral reducido (comparado con los que estudiaron la IN con arginina, ácidos grasos  $\omega$ -3 y nucleótidos), y las poblaciones de estudio no fueron homogéneas<sup>94</sup>.

Posteriormente se han publicado varios ensayos clínicos negativos<sup>165</sup>. Recientemente un ensayo multicéntrico sobre suplementación en cáncer gastrointestinal no ha objetivado diferencias entre los grupos de tratamiento<sup>166</sup>. Además en el grupo control de estudio los niveles de glutamina plasmáticos postoperatorios no variaron con respecto al grupo de intervención.

A modo de resumen; la IN basada en la suplementación perioperatoria con fórmulas inmunomoduladoras basadas en arginina, ácidos grasos  $\omega$ -3 y nucleótidos ha demostrado su utilidad en reducir las infecciones postoperatorias y estancia hospitalaria. Su utilización en la cirugía gastro-intestinal es la que más ha aportado evidencia de beneficio clínico, pero la utilización en cirugías en las que el riesgo de infección sea elevado (como es el caso de la cirugía del CEC y C) está plenamente justificado, pese a que el nivel de evidencia sea menor. Es necesario realizar más investigación para aclarar diversas cuestiones acerca de estas fórmulas, como cuál es la dosis óptima de cada uno de los inmunonutrientes, tiempo de prescripción, subgrupo de pacientes que más se benefician y seguridad a largo plazo. Así mismo, otros posibles inmunonutrientes descubiertos en la investigación básica es posible que puedan desempeñar un papel en un futuro.





## JUSTIFICACIÓN

---





Los estudios precedentes sobre Inmunonutrición basada en fórmulas poliméricas hipercalóricas e hiperproteicas con suplementación de arginina, ácidos grasos  $\omega$ -3 y nucleótidos han mostrados resultados concluyentes en el caso de la cirugía oncológica gastro-intestinal, en cuanto a reducción de infecciones postoperatorias (tanto de sitio quirúrgico como sistémicas) y reducción de estancia hospitalaria, independientemente del estado nutricional previo. Los estudios en pacientes con CEC y C han arrojado resultados muy prometedores para las mismas variables clínicas, si bien el grado de evidencia no es tan alto como en el caso de la cirugía gastro-intestinal. Esto queda reflejado en las últimas guías clínicas nutricionales de referencia, donde se recomienda el empleo de fórmulas inmunomoduladoras perioperatorias en pacientes con CEC y C (grado de evidencia moderado) y se anima a realizar nuevos ensayos clínicos.

Una crítica común a las fórmulas inmunomoduladoras perioperatorias es que a pesar de que se ha validado su beneficio clínico debido a la acción sinérgica de los distintos inmunonutrientes sobre el sistema inmune, no se ha podido establecer la dosis óptima de cada uno de los inmunonutrientes y la pauta óptima de prescripción.

La mayoría de estudios que han validado la utilidad de la IN basada en arginina, ácidos grasos  $\omega$ -3 y nucleótidos, se han realizado con la fórmula comercial Impact®. Dado que ha demostrado su eficacia, en el caso de que se quiera testar una nueva fórmula inmunomoduladora, con diferente composición, ya sea en los inmunonutrientes de la misma, o cualquiera de los otros componentes, habría que compararla con Impact®, que es la fórmula comercial de referencia.

Diferentes estudios en cirugía oncológica gastrointestinal han demostrado que si el aporte de los inmunonutrientes se realiza solamente después de la cirugía, los sustratos no alcanzan los niveles tisulares y plasmáticos óptimos hasta días después. Más aun, en pacientes sin desnutrición franca, el mayor beneficio de la IN se ha visto cuando comienza en el periodo preoperatorio (en estos casos continuar tras la cirugía con IN no aporta tanto beneficio). Existen numerosos ensayos con IN exclusivamente preoperatoria en cirugía gastrointestinal, pero en CEC y C, únicamente un estudio hasta la fecha, ha realizado la intervención con IN solamente en el periodo preoperatorio.

Recientemente se ha desarrollado una nueva fórmula hipercalórica, hiperproteica y enriquecida con arginina, nucleótidos y ácidos grasos omega-3, bajo el nombre de Atémpero® (Vegenat, Badajoz, Spain). Su contenido en proteínas (50% caseína, 25 %

proteína de suero y 25 % proteína vegetal) ha sido patentado. Para facilitar el control glucémico no contiene fructosa, sacarosa o lactosa, siendo maltodextrinas y maltodextrinas resistentes los principales carbohidratos. Además contiene fibra prebiótica (fructo-oligosacaridos), celulosa, ácidos grasos omega-3 y oleico. Este producto puede ser una alternativa beneficiosa a las fórmulas habituales utilizadas en la práctica clínica diaria.

Ante todo lo expuesto anteriormente, basado en las publicaciones existentes en la literatura, creemos justificada la realización del presente ensayo piloto.



# HIPÓTESIS



La utilización preoperatoria de una nueva fórmula inmunomoduladora FI preoperatoria (Atempo®) recientemente patentada, puede ser utilizada con seguridad y con buena tolerancia, y puede inducir efectos semejantes o incluso algún efecto más beneficioso en relación con una posible reducción de la tasa de infecciones postoperatorias y del tiempo total de estancia hospitalaria, con respecto a la fórmula comercial de referencia o control, FC (Impact®).





# OBJETIVOS

---





## 1. PRINCIPAL

Evaluar el efecto de una nueva fórmula inmunomoduladora (FI), consumida en el periodo preoperatorio (10 días antes) sobre las infecciones postoperatorias y la estancia hospitalaria en pacientes con cáncer epidermoide de orofaringe, hipofaringe, laringe y cavidad oral (cáncer de cabeza y cuello, CEC y C), candidatos a cirugía; comparándola con una fórmula inmunomoduladora habitualmente utilizada o fórmula control (FC).

## 2. SECUNDARIOS

- Comparación de las complicaciones postoperatorias no infecciosas en ambos grupos de tratamiento.
- Valoración de la palatabilidad de la nueva fórmula FI con respecto a la formula control FC.
- Valoración de los posibles efectos adversos de la nueva fórmula.
- Valoración de la adhesión al tratamiento entre ambos grupos de tratamiento.
- Valoración de la evolución del estado de nutrición, funcionalidad y parámetros bioquímicos y antropométricos nutricionales, a lo largo de todo el periodo de estudio.





## MATERIAL Y MÉTODOS



## 1. GENERALIDADES

Estudio diseñado para evaluar por primera vez, una nueva fórmula oral inmonomoduladora preoperatoria recientemente patentada denominada Atempero® (Vegenat, Badajoz, España), frente a la fórmula comercial de referencia Impact® (Nestlé Health Science, Suiza). La patología de estudio del presente ensayo ha sido el Cáncer Epidermoide de Cabeza y Cuello. Está impulsado por la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Ha contado con colaboración del Servicio de Otorrinolaringología y patología cervicofacial, el Servicio de Cirugía Maxilofacial y el resto de especialidades incluidas en el Comité Multidisciplinar de Tumores de Cabeza y Cuello del Hospital Universitario la Paz. Por último, está adscrito al Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ).

## 2. DISEÑO DE ESTUDIO

Ensayo piloto aleatorizado de grupos paralelos, longitudinal, prospectivo, controlado y ciego. El periodo de estudio abarcó el periodo comprendido entre mayo de 2012 y junio de 2015.

### 2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnóstico histológico de carcinoma epidermoide de cavidad oral, orofaringe, laringe e hipofaringe
- Candidato a cirugía primaria con intención curativa
- Adecuado nivel cultural y de comprensión
- No participación en otro ensayo clínico

### 2.2 Criterios de exclusión

- Antecedente de radioterapia y quimioterapia
- Presencia de infección activa
- Diabetes tipo I
- Pacientes con enfermedad renal, cardíaca, respiratoria, hepática severa, enfermedades autoinmunes.

- Sujetos con demencia, enfermedad mental o disminución de la función cognitiva.
- Consumo de antidiabéticos orales, insulina o cualquier droga inmunosupresora.
- Diagnóstico de desnutrición establecida (Grado C de VSG) coincidiendo con necesidad de intervención nutricional intensiva incompatible con la intervención del estudio.
- Consumo de complementos vitamínicos o nutrición artificial, y que no puedan ser retirados al menos 1 semana antes de empezar el estudio.
- Obesidad mórbida. ( $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ ) y mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide glótico T1 candidato a cordectomía transoral (el diagnóstico y el tratamiento se realiza en el mismo procedimiento quirúrgico muy frecuentemente).

### 2.3 Pérdidas pre-aleatorización

Se consideraron pérdidas pre-aleatorización aquellas que ocurran en los sujetos tras su ingreso en el ensayo previo al comienzo de la pauta a seguir, entendiéndose por éstas tanto las retiradas por parte del investigador por cualquier causa relacionada con los criterios de inclusión como los abandonos por parte del paciente. En todo caso, estas pérdidas quedaron registradas convenientemente en el correspondiente cuaderno de recogida de datos.

## 3. MUESTRA

Durante el periodo de estudio de 3 años (mayo de 2012 a junio de 2015), fueron 38 los pacientes incluidos en el estudio.

Los sujetos reclutados fueron aquellos pacientes diagnosticados de CEC y C susceptibles de cirugía con intención curativa programada que cumplieron todos los criterios de inclusión establecidos en este estudio y dieron su consentimiento para participar.

## 4. ALEATORIZACIÓN

Se realizó una aleatorización estratificada en función de la localización del tumor (laringe/hipofaringe o cavidad oral/orofaringe) y la extensión clínica de la

enfermedad siguiendo la clasificación de la séptima edición del Manual Internacional de Estadificación del Cáncer del AJCC (precoz = T1 y T2 con N0, avanzado= T3 y T4 o cualquier T con N+)<sup>1</sup>.El procedimiento de aleatorización se llevó a cabo empleando un sistema validado que asigna aleatoriamente y de forma automática los grupos de tratamiento a los números de aleatorización, y fue proporcionado por la Unidad de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz. A cada sujeto que entró en el estudio le correspondió un número de participante que le hizo pertenecer a uno de los dos grupos de estudio.

Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos consecutivamente para ser tratados, o bien con la nueva fórmula inmunomoduladora (FI), o bien con la fórmula más utilizada en la práctica clínica (fórmula control) (FC). Ambas son fórmulas inmunomoduladoras poliméricas enriquecidas con arginina, ácidos grasos omega-3 y nucleótidos pero con diferente concentración. Además el tipo y concentración de fibra e hidratos de carbono también varían (**Cuadro 7**).

**Cuadro 7. Composición nutricional de fórmulas poliméricas**

Contenido (por 100 ml)	FI	FC
Energía (kcal / kJ)	151/632	144/606
Proteínas (g / %)	8.3/22	7.6/21
Caseína (g)	3.9	5.8
Proteína sérica (g)	1.9	NE
Proteína de guisante (g)	1.9	NE
L-arginina (g)	1	1.8
Nucleótidos (g)	0.20	0.18
Hidratos de carbono(g/%)	17.3/46	18.9/53
Azúcares (g)	1.0	11.7
Fibra dietética	1.7	1.4
Soluble (g)	1.4	1.4
Insoluble (g)	0.3	0.0
Lípidos	5.0	3.9
Ácidos grasos saturados (g)	1.2	1.85
Ácidos grasos de cadena media (g)	0.42	1.1
Ácidos grasos mono-insaturados (g)	2.3	0.7
Ácidos grasos poli-insaturados (g)	1.6	1.3
Omega-3 (g)	0.77	0.60
EPA (mg)	0.27	0.45
DHA (mg)	0.13	
Omega-6/Omega-3 ratio	1.0	1.0
Densidad calórica (kcal/ml)	1,4	1,51

NE: No especificado;



## 5. TÉCNICA DE CEGAMIENTO

La aleatorización se realizó de manera que cada uno de los participantes desconoció cuál fue el tratamiento (experimental o control) que recibió. Para ello, las fórmulas del estudio fueron únicamente identificadas con el número de identificación del paciente y el código del protocolo. Además contenían una etiqueta genérica (Suplemento oral) con la fecha de caducidad.

## 6. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se llevó a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para la investigación y ensayos clínicos en humanos recogidas en la declaración de Helsinki (revisada en Tokio en 1975 y en Venecia en 1983) y siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo español en materia de estudios clínicos.

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el ensayo (**Anexo I**), que fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario la Paz, el cual asignó el código de registro 3599. Así mismo, también fue registrado en <http://clinicaltrials.gov> con el código NCT02622880.

## 7. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

El periodo de intervención fue de 10 días previos a la cirugía. Se instruyó a los pacientes para que consumieran 2 envases de 200 ml al día de suplemento oral (FI o FC en función de la aleatorización). La ingesta se distribuyó en 2 tomas al día (200 ml entre desayuno y comida y 200 ml entre merienda y cena).

Se dieron pautas de alimentación saludable a los pacientes durante el periodo de intervención.

Previo a la cirugía se administró profilaxis antibiótica intravenosa (iv) con 2 g de amoxicilina/200 mg de ácido clavulánico excepto en un paciente por ser alérgico, el cual recibió 1200 mg iv de clindamicina.

Tras la cirugía, cada paciente recibió tratamiento nutricional individualizado de acuerdo a la práctica clínica habitual de la Unidad de Nutrición y Dietética del Hospital Universitario la Paz.

## 8. RESUMEN DE VARIABLES DE ESTUDIO Y ESQUEMA DE ESTUDIO

### 8.1 Variables principales de estudio

Las variables principales de estudio fueron la evaluación de la aparición de infecciones postoperatorias (hospitalaria, a 15 días tras alta y a 30 días tras alta) y la estancia hospitalaria.

### 8.2 Variables secundarias

Además de las variables principales de estudio se evaluaron las siguientes variables secundarias:

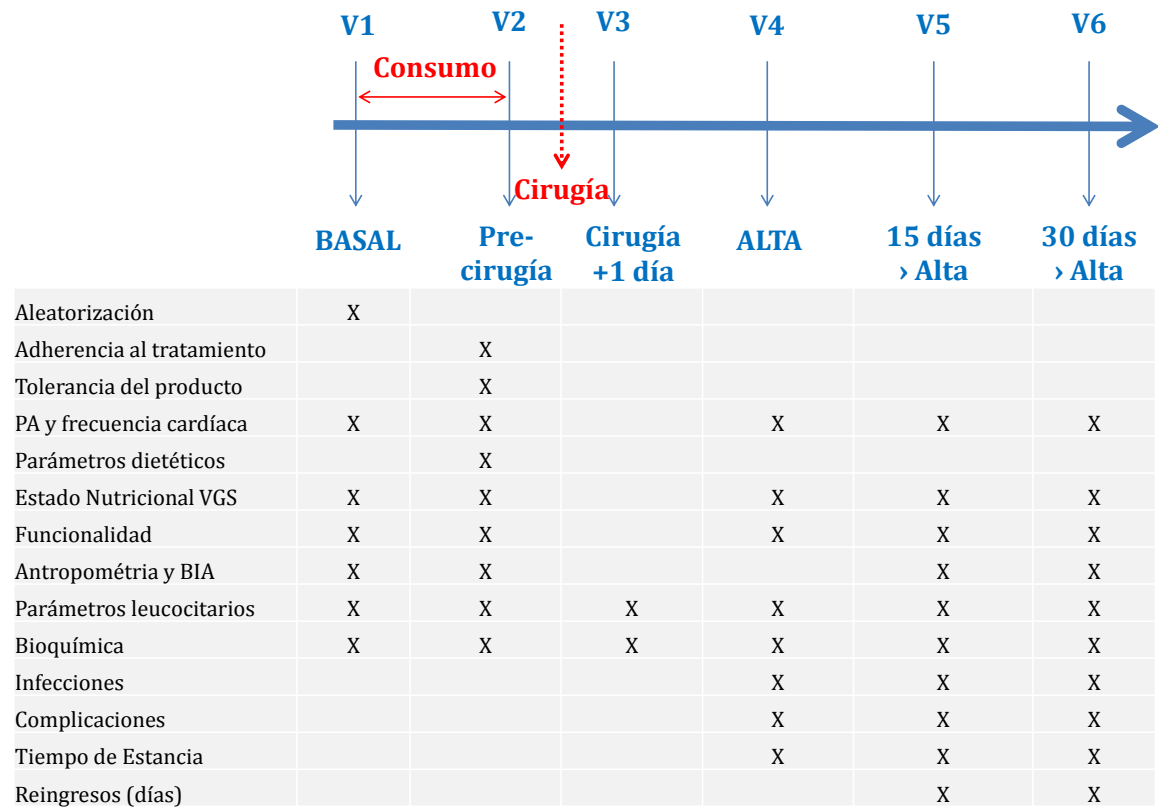
- Características de los pacientes: edad, género, presión arterial, frecuencia cardíaca, consumo de alcohol y tabaco, localización tumoral, extensión tumoral T y N.
- Estado nutricional evaluado mediante la Valoración Global Subjetiva y Funcionalidad de los pacientes evaluada por la fuerza de prensión de mano.
- Parámetros antropométricos y de composición corporal: peso, talla, IMC, análisis de bioimpedancia eléctrica y pliegues cutáneos.
- Parámetros analíticos leucocitarios.
- Parámetros analíticos bioquímicos.
- Adhesión al tratamiento, tolerancia y parámetros relacionados con la dieta.
- Características relacionadas con la cirugía.
- Días hospitalarios correspondientes a reingreso.
- Complicaciones no infecciosas

### 8.3 Esquema de estudio

En el **Gráfico 2** se resume la intervención del estudio y el desarrollo del mismo. La intervención del estudio (consumo durante diez días de fórmula FI o FC en función de aleatorización) se desarrolló entre las visitas V1 y V2. La visita 1 se realizó en la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética mientras que la V2 se realizó el día de ingreso previo a la cirugía. Las visitas V3 y V4 se realizaron tras la cirugía durante la

hospitalización de los pacientes, el día postoperatorio y al alta respectivamente. Por último las visitas V4 y V5 se realizaron de manera ambulatoria en las consultas de Nutrición, o en caso de reingreso, en la hospitalización.

Gráfico 2. Esquema de Estudio.



PA: Presión arterial, BIA: Bioimpedancia eléctrica

## 9. DESCRIPCIÓN DE METODOLOGÍA

### 9.1 Variables clínicas

Las infecciones postoperatorias fueron definidas siguiendo los criterios de los *Centers for Disease Control and Prevention*<sup>167</sup>. Se registraron aquellas que precisaron el empleo de tratamiento sistémico antibiótico (independientemente de su severidad). La indicación de la prescripción de tratamiento antibiótico se basó en los criterios establecidos de la práctica clínica diaria de cada patología.

Las infecciones se registraron como infección de sitio quirúrgico (incluida aquí también infección de sitio donante en caso de injertos), neumonía, infección del tracto urinario, sepsis u otras. Cada paciente, por tanto pudo presentar un rango de eventos infecciosos individuales entre 0 y 5 a lo largo de todo el estudio.

Se registró el porcentaje de pacientes que desarrolló infección postoperatoria (incidencia acumulada) durante el ingreso, a los 15 días tras alta y a los 30 días tras alta. Así mismo se registró el número de infecciones por cada 100 pacientes y día (tasa de incidencia) durante el ingreso, a los 15 días tras alta y a los 30 días tras alta.

La estancia hospitalaria de cada paciente quedó registrada en días de ingreso. Así mismo se registró los días de ingreso correspondientes a reingresos durante el periodo de estudio tras el primer episodio de hospitalización.

Las complicaciones no infecciosas fueron definidas como aparición de fístula (orocutánea o faringocutánea), reintervención por hemorragia u otras. Al igual que con las complicaciones infecciosas se registraron el número de complicaciones no infecciosas, la incidencia acumulada y la tasa de incidencia de las mismas.

## 9.2 Adhesión al tratamiento y tolerancia

El control del cumplimiento se realizará mediante la devolución por parte del paciente de todos los envases llenos o vacíos al final de la fase experimental.

Además se suministró a todos los participantes una Hoja-Diario que tenían que rellenar anotando los incumplimientos de la toma del producto. Las Hojas-Diario fueron entregadas al final del periodo experimental para realizar un seguimiento de la adhesión a la pauta (**Anexo II**).

Aquellos pacientes que no consumieron al menos 14 envases (75% de lo suministrado) fueron retirados del estudio como no cumplidores.

La palatabilidad de la fórmula asignada fue evaluada mediante un cuestionario donde se incluye una escala de valoración subjetiva que va de 0 (No me gusta el sabor del producto y no voy a tomarlo) a 5 (Me gusta el sabor del producto y lo tomo sin dificultad) (**Anexo II**).

Se registró la aparición de efectos adversos leves asociados al consumo de las fórmulas mediante un cuestionario específico (**Anexo III**). Además se instruyó a los pacientes para que comunicaran inmediatamente al equipo investigador la aparición de cualquier efecto adverso grave. A tal efecto se incluyó un cuestionario para recoger la posible aparición de efectos adversos graves (**Anexo IV**).

### 9.3 Parámetros dietéticos

Para evaluar la dieta de los pacientes durante el periodo de intervención (consumo de FI o FC) se utilizó el registro de consumo de alimentos de 3 días. Dicho registro evalúa la ingesta de todos los alimentos consumidos durante un periodo de dos días laborables y uno festivo. El cuestionario del registro de consumo de alimentos está reflejado en el **Anexo V**.

A partir de los datos obtenidos del registro de consumo de alimentos de 3 días se calculó la cantidad total de calorías ingeridas, así como la composición de la dieta. Para realizar dicho cálculo se utilizó el software DIAL (Alce Ingeniería, Las Rozas, Madrid, Spain).

Con la ayuda de dicho software se calculó la capacidad antioxidante total de la dieta. La capacidad antioxidante total de la dieta representa una medida indirecta de la compleja red de antioxidantes no enzimáticos presentes en la dieta<sup>168</sup>. Existen dos métodos que se usan habitualmente para el cálculo de la capacidad antioxidante de la dieta.

El primer método es el ORAC del inglés Oxygen radical absorbance capacity (Capacidad de absorción de radicales de oxígeno) El ensayo mide la degradación oxidativa de una molécula fluorescente (fluoresceína) en contacto con compuestos azoderivados, que son generadores de radicales libres. Al producir radicales libres (del grupo peróxilo) se pierde la fluorescencia inicial. La degeneración (o descomposición) de fluoresceína se mide en función del retardo en el decaimiento de fluorescencia, respecto a la presencia o no del antioxidante. La unidad de medida de dicha capacidad antioxidante in vitro es Trolox equivalente (TE), que es la capacidad antioxidante que produce este análogo de la vitamina E denominado Trolox. Existen tablas publicadas con los valores Trolox equivalente por cada 100 g de muestra de cada sustancia<sup>169</sup>. A partir de dichas tablas, el software DIAL (Alce Ingeniería, Las Rozas, Madrid) introduciendo las diferentes cantidades de alimentos ingeridos, retorna un valor en mmol TE que corresponde a la capacidad antioxidante total de la dieta.

El segundo método para la evaluación de la capacidad total de la dieta es el FRAP del inglés Ferric reducing ability of plasma (Capacidad de reducción férrica del plasma). En este método también se determina la capacidad antioxidante de forma indirecta. Se basa en el poder que tiene una sustancia antioxidante para reducir el

$\text{Fe}^{3+}$  a  $\text{Fe}^{2+}$  que es menos antioxidante. El complejo férrico-2,4,6-tripiridil-s-triazina (TPTZ) incoloro es reducido al complejo ferroso coloreado. Se trata de un método espectrofotométrico ya que se mide la absorbancia del  $\text{Fe}^{2+}$ . Así, cuanto más antioxidante es la sustancia objeto de estudio, mayor es la reducción y mayor la concentración de  $\text{Fe}^{2+}$  y más alta la señal de absorbancia<sup>170</sup>. Se puede expresar mmol TE como el ORAC o más frecuentemente en mmol  $\text{Fe}^{2+}$ . El software DIAL también retorna un valor de FRAP al introducir los alimentos consumidos.

Por último, para calcular el gasto energético total de cada paciente (GET) se utilizó la ecuación de Harris-Benedict revisada por Mifflin et al<sup>171</sup> para obtener de manera empírica el Gasto energético basal (GEB) medido en calorías.

Hombres	$\text{GEB} = (10 \times \text{peso en kg}) + (6,25 \times \text{altura en cm}) - (5 \times \text{edad en años}) + 5$
Mujeres	$\text{GEB} = (10 \times \text{peso en kg}) + (6,25 \times \text{altura en cm}) - (5 \times \text{edad en años}) - 161$

Dicho valor se multiplica por un factor metabólico de estrés estimado según el ejercicio para obtener el GET.

Poco o ningún ejercicio	Calorías diarias necesarias = $\text{GEB} \times 1,2$
Ejercicio ligero (1-3 días a la semana)	Calorías diarias necesarias = $\text{GEB} \times 1,375$
Ejercicio moderado (3-5 días a la semana)	Calorías diarias necesarias = $\text{GEB} \times 1,55$
Ejercicio fuerte (6-7 días a la semana)	Calorías diarias necesarias = $\text{GEB} \times 1,725$
Ejercicio muy fuerte	Calorías diarias necesarias = $\text{GEB} \times 1,9$

#### 9.4 Estado nutricional global y funcionalidad

La valoración del estado nutricional se evaluó con el método de Valoración Global Subjetiva (VGS) (**Anexo VI**).

La funcionalidad de los pacientes, representada por la fuerza de prensión de mano se evaluó mediante un dinamómetro de mano Jamar Hydraulic (Patterson Medical Ltd., Nottinghamshire, UK).

#### **9.5 Parámetros antropométricos**

La evaluación del peso corporal, IMC, circunferencia braquial, pliegue tricipital y área muscular del brazo fue realizada siguiendo técnicas estándar.

Para determinar la composición corporal se utilizó el método de la bioimpedancia eléctrica tetrapolar. Para ello se empleó un impedanciometro ElectroFluidGraph (Akern s.r.l.; Pontassieve, Florence, Italy).

#### **9.6 Parámetros leucocitarios**

Se determinó el recuento leucocitario total y las distintas subpoblaciones leucocitarias. Para ello se empleó el contador de células Pentra 120 DX (ABX-Horiba, Montpellier, France).

#### **9.7 Parámetros bioquímicos**

Como marcadores bioquímicos nutricionales se evaluaron las proteínas albúmina, prealbúmina y proteína ligada a retinol plasmáticos. Tanto para la determinación de la albúmina y prealbúmina plasmática se empleó un método enzimático-espectrofotométrico (Olympus AU 5400, Izasa, CA, USA). La proteína ligada a retinol se analizó por nefelometría con un analizador BN-II analyser of Siemens Healthcare (Getafe, Madrid, Spain). El colesterol total, triglicéridos y glucosa plasmática se analizaron usando el dispositivo autoanalizador Olympus AU 5400 (Izasa, CA, USA).

Como marcadores bioquímicos del estado inflamatorio de los pacientes se midieron la proteína C reactiva y el fibrinógeno mediante inmunonefelometría BNII (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Germany) y método coagulómetro (ACL TOP 700, Izasa, CA, USA) respectivamente.

Las variables bioquímicas de seguridad fueron las transaminasas AST/GOT, ALT/GPT, Fosfatasa alcalina, Gamma GT y Bilirrubina total. El análisis de todas ellas fue realizado mediante el autoanalizador Olympus AU5400 (Olympus AU 5400, Izasa, CA, USA).

## 9.8 Características de la cirugía y de extensión tumoral

Se registró la duración de la cirugía, la presencia de comunicación de la vía aerodigestiva con la piel durante la cirugía (herida limpia-contaminada) y la duración del tiempo de ingreso en unidad de Reanimación en días.

Se registró además las características anatomo-patológicas de la enfermedad de los pacientes (T y N) siguiendo la clasificación de la séptima edición del Manual Internacional de Estadificación del Cáncer<sup>1</sup>.

## 10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la realización del análisis estadístico de los resultados del estudio se contó con la ayuda del Servicio de Bioestadística del Hospital Universitario la Paz.

Se analizaron los resultados de aquellos pacientes que alcanzaron un nivel aceptable de adhesión al tratamiento. El nivel de adhesión mínimo requerido fue el 75 % de lo planeado y coincide con la recomendación del último ensayo multicéntrico realizado con la fórmula control del presente estudio en pacientes con CEC y C<sup>143</sup>.

Los datos cuantitativos se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar, excepto la estancia hospitalaria que se expresó en forma de mediana más el rango mínimo-máximo.

Los datos cualitativos se expresaron en forma de frecuencias absolutas o en forma de porcentajes. Todos los datos fueron testados para determinar si presentaban distribución normal y homogeneidad de varianza, usando los test de Kolmogorov-Smirnov y Levene, respectivamente. Para comparar medias de datos cuantitativos se utilizó el test de Student o U de Mann-Whitney. Los test de  $\chi^2$  o el test de Fisher se utilizaron para comparar datos cualitativos.

Se analizó por separado utilizando el método de regresión logística (modelo lineal generalizado) el número de infecciones postoperatorias y de complicaciones no infecciosas desde el momento de la cirugía y el alta, 15 días tras alta y 30 días tras alta. En dicho modelo se tomó al grupo de tratamiento (FI o FC como) como principal factor y el logaritmo del tiempo (días de hospitalización, días de hospitalización +15, días de



hospitalización +30 días) como variable *offset* (por tanto se ajustó por la duración de hospitalización).

Se analizó por separado utilizando la regresión de Poisson la incidencia de infecciones postoperatorias y de complicaciones no infecciosas utilizando el grupo de tratamiento (FI o FC) como principal factor y el logaritmo del tiempo (días de hospitalización, días de hospitalización +15, días de hospitalización +30 días) como variable *offset* (por tanto se ajustó por la duración de hospitalización).

Se realizaron análisis multivariantes para identificar posibles covariables como presencia de comunicación de piel con la vía aerodigestiva durante la cirugía, género, glucosa basal alterada o estado nutricional.

El nivel de significación se consideró en al menos  $P < 0,05$ . Todos los cálculos estadísticos fueron realizados utilizando el software SPSS versión 15.0 (SPSS, Inc, an IBM Company, Chicago, IL).



## RESULTADOS

---



## 1. PARÁMETROS BASALES DE LA POBLACIÓN

Durante el periodo de estudio llevado a cabo desde mayo de 2012 hasta junio del 2015 se reclutaron 58 pacientes de los cuales 38 pacientes cumplían los criterios de inclusión y exclusión del ensayo clínico.

Inicialmente la previsión de reclutamiento era mayor, sin embargo, el número de cirugías primarias en pacientes diagnosticados con cáncer epidermoide de cabeza y cuello (CEC Y C) ha disminuido radicalmente, debido a un aumento del tratamiento con quimiorradioterapia primaria como opción de tratamiento con intención curativa. Este último procedimiento formó parte de los criterios de exclusión del ensayo clínico lo que mermó el número de pacientes candidatos a participar en el estudio.

El tratamiento con quimiorradioterapia con intención curativa por lo tanto y, siempre que no exista una indicación de cirugía parcial con conservación de las funciones del órgano afectado, ha provocado la disminución de cirugías primarias en pacientes diagnosticados de CEC Y C, principal criterio de inclusión del estudio. Aunado a ello, durante este tiempo se ha producido un aumento de las cirugías de rescate y de complicaciones relacionadas con el tratamiento de quimio-radioterapia definitiva primaria, otro criterio de exclusión del estudio. Estos factores, explican el relativo pequeño tamaño muestral, a pesar de realizarse en una institución terciaria de referencia.

Los 38 pacientes incluidos en el ensayo clínico se aleatorizaron en dos grupos de estudio: 20 al consumo de la nueva fórmula polimérica inmunomoduladora (FI) y 18 al consumo de la fórmula polimérica control (FC).

En términos generales ambos grupos de tratamiento mostraron características similares (**Tabla 1**). La edad media de los pacientes estudiados fue de  $59,53 \pm 8,20$  años y mostraron al inicio del tratamiento un adecuado estado nutricional. Si bien la proporción por género de la población no fue similar en los grupos de tratamiento, ya que existió un mayor número de mujeres en el grupo FI ( $p=0,021$ ), no se observaron diferencias significativas cuando se analizó el tamaño del tumor y su clasificación teniendo en cuenta la anatomía patológica. De hecho, la estratificación realizada para aleatorizar a los pacientes fue adecuada no observándose diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

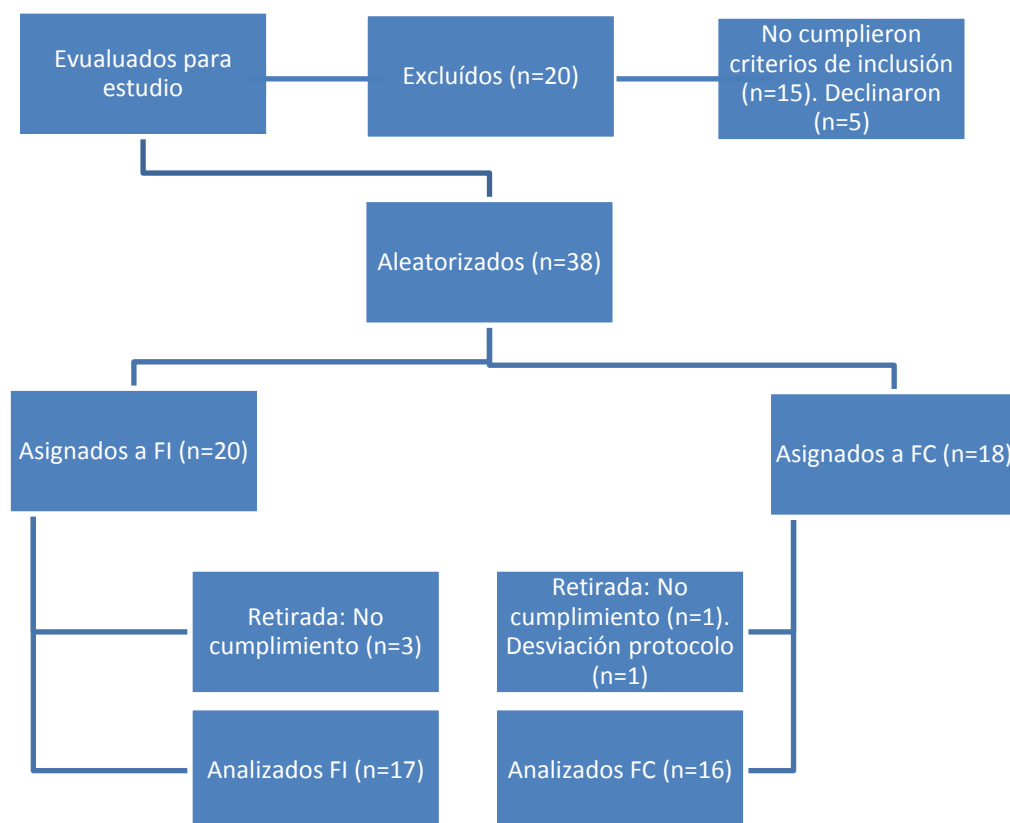
**Tabla 1. Características generales basales de la población aleatorizada en función del grupo de tratamiento asignado.**

	FI(n=20)	FC(n=18)	p
Edad (años)	59,40±7,23	59,67±9,37	NS
Mujeres/Hombres	6 / 14	0 / 18	<b>0,021</b>
Fumadores	7 (35%)	7 (38,9%)	NS
Bebedores baja graduación	10 (50%)	11 (52,4%)	NS
Bebedores alta graduación	3 (15%)	1 (5,6%)	NS
Estratificación de la aleatorización:			NS
Laringe/hipofarínge precoz	5 (25,0%)	7 (38,9%)	
Laringe/hipofarínge avanzado	7 (35,0%)	6 (33,3%)	
Cavidad oral/orofarínge precoz	4 (20,0%)	2 (11,1%)	
Cavidad oral/orofarínge avanzado	4 (20,0%)	3 (16,7%)	
Tamaño tumoral T (patológico)			NS
T1	6 (37,5%)	2 (12,5%)	
T2	3 (18,8%)	7 (43,8%)	
T3	4 (20,5%)	2 (12,5%)	
T4	3 (18,8%)	5 (31,2%)	
Clasificación N (anatomía patológica)			NS
N0	9 (60,0%)	6 (37,5%)	
N1	1 (6,7%)	4 (25,0%)	
N2	4 (26,7%)	6 (37,5%)	
N3	1 (6,7%)	0 (0,0%)	
Valoración global subjetiva basal:			NS
Buen estado nutricional	16 (80,0%)	14 (77,8%)	
Desnutrición moderada/riesgo	4 (20,0%)	4 (22,2%)	
NS: No significativo			

Finalmente, del total de los pacientes incluidos en el estudio, 5 fueron excluidos. De estos cinco pacientes, 4 (3 pacientes en FI y 1 en FC) tuvieron una inadecuada adhesión al tratamiento al consumir menos del 75 % de la fórmula polimérica asignada; otro más fue excluido por finalmente ser diagnosticado con un carcinoma glótico T1 en el momento de la intervención quirúrgica y ser tratado mediante cordectomía transoral láser.

A lo largo del estudio no se presentaron contingencias que hicieran necesarias co-intervenciones a las estipuladas en la práctica clínica habitual y no se registraron efectos adversos graves. Cabe mencionar que tampoco se registraron *exitus* por lo que la tasa de mortalidad del estudio fue nula.

Finalmente el número de participantes analizados que concluyeron el ensayo clínico fue de 33 pacientes: 17 pertenecientes al grupo consumidor de la FI y 16 al grupo FC (**Gráfico 3**).



**Gráfico 3. Diagrama mostrando fases de estudio. FI: nueva fórmula polimérica inmunomoduladora; FC: fórmula inmunomoduladora utilizada en la práctica clínica habitual (Control).**

La muestra final estudiada (33 pacientes) tuvo una edad media de  $59,78 \pm 8,35$  años ( $59,47 \pm 7,62$  en FI y  $60,13 \pm 9,31$  en FC). Características como la presión arterial, la frecuencia cardiaca o los hábitos tóxicos fueron semejantes (**Tabla 2**).

Al inicio del estudio, la población estudiada fue proporcionadamente homogénea, y solo se observaron diferencias significativas en función del género ( $p=0,01$ ). En este sentido, y como se observó en la muestra anterior a la retirada de pacientes, la totalidad de las mujeres fueron aleatorizadas en el grupo FI. A pesar de este hecho, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la localización del tumor, extensión clínica pre-tratamiento, extensión tumoral T (patológica) o en la ganglionar N (patológica).

**Tabla 2. Características generales basales de la población en función de la fórmula polimérica consumida.**

	FI		FC		p
Edad	59,47±7,62		60,13±9,31		NS
Frecuencia cardíaca (lpm)	73,47±19,43		78,88±14,27		NS
Presión arterial sistólica (mmHg)	130,59±19,63		126,94±23,19		NS
Presión arterial diastólica (mmHg)	83,354±11,18		78,63±13,73		NS
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Mujeres	5	29,4	0	0	<b>0,01</b>
Hombres	12	70,6	16	100	NS
Fumadores	6	35,3	6	37,5	NS
Bebedores baja graduación	9	52,9	9	56,3	NS
Bebedores alta graduación	2	11,8	1	6,3	NS
Precoz	8	47,1	8	50	NS
Avanzado	9	52,9	8	50	
Laringe e hipofaringe	9	52,9	11	68,8	NS
Orofaringe y cavidad oral	8	47,1	5	31,3	
Laringe e hipofaringe precoz	4	23,5	6	37,5	NS
Laringe e hipofaringe avanzado	5	29,4	5	31,3	
Orofaringe y cavidad oral precoz	4	23,5	2	12,5	
Orofaringe y cavidad oral avanzado	4	23,5	3	18,8	
Tamaño tumoral T (patológico)					NS
T1	6	35,3	2	12,5	
T2	4	23,5	7	43,8	
T3	4	23,5	2	12,5	
T4	3	17,6	5	31,2	
NS: No significativo					

Al inicio del estudio el estado nutricional de los participantes fue similar entre ambos grupos de tratamiento, sin embargo, un 21,3 % de los pacientes presentaron desnutrición o riesgo de presentarla, no observándose diferencias significativas en función del tratamiento asignado (**Tabla 3**).

Tampoco hubo diferencias significativas en la funcionalidad de los pacientes medida por la fuerza de prensión de mano. (**Tabla 3**).

No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en los parámetros antropométricos y de composición corporal (**Tabla 4**).

**Tabla 3. Estado nutricional (frecuencia y %) y funcionalidad de la población en función de la fórmula polimérica consumida ( $X \pm DS$ ).**

	FI	FC	p
<b>Valoración global subjetiva</b>			
Buen estado nutricional	14 (82,4%)	12 (75%)	NS
Desnutrición o riesgo	3 (17,6%)	4 (25%)	NS
<b>Fuerza de prensión de la mano (kg)</b>			
dominante	37,98 $\pm$ 12,56	40,27 $\pm$ 9,19	NS
no dominante	35,4 $\pm$ 11,72	35,77 $\pm$ 9,07	NS
NS: No significativo			

**Tabla 4. Parámetros antropométricos y composición corporal basales en función de la fórmula polimérica consumida ( $X \pm DS$ ).**

	FI	FC	p
<b>Peso (kg)</b>	70,33 $\pm$ 14,08	72,51 $\pm$ 12,17	NS
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,05 $\pm$ 4,97	25,67 $\pm$ 4,31	NS
<b>Masa magra (kg)</b>	50,66 $\pm$ 10,21	53,22 $\pm$ 7,73	NS
<b>% de masa magra</b>	72,33 $\pm$ 8,68	73,35 $\pm$ 8,84	NS
<b>Masa grasa (kg)</b>	20,03 $\pm$ 8,86	20,14 $\pm$ 8,42	NS
<b>% de masa grasa</b>	27,67 $\pm$ 8,68	26,65 $\pm$ 8,84	NS
<b>Agua corporal total (L)</b>	39,08 $\pm$ 7,65	40,34 $\pm$ 5,73	NS
<b>% de agua corporal</b>	56,04 $\pm$ 8,66	55,39 $\pm$ 4,89	NS
<b>Gasto metabólico basal (kcal/día)</b>	1570,63 $\pm$ 193,54	1636 $\pm$ 187,23	NS
<b>Circunferencia braquial (cm)</b>	28,88 $\pm$ 4,01	28,52 $\pm$ 5,59	NS
<b>Pliegue tricipital (mm)</b>	12,91 $\pm$ 5,41	11,85 $\pm$ 5,88	NS
<b>Área muscular del brazo (cm<sup>2</sup>)</b>	24,83 $\pm$ 3,56	24,8 $\pm$ 5,1	NS
NS: No significativo			

Los parámetros leucocitarios basales se encontraron dentro de los valores de referencia para la población y no presentaron cambios significativos en función del grupo de tratamiento a excepción del número total de eosinófilos, el cual fue significativamente superior en el grupo de la fórmula control ( $p=0,08$ ) (**Tabla 5**).

En términos generales ambos grupos de tratamiento iniciaron con valores bioquímicos similares y tanto los parámetros de inflamación, el perfil lipídico, los parámetros de seguridad y los marcadores del estado nutricional se encontraron dentro de los valores normales de referencia (**Tabla 6**). Sin embargo cabe señalar que el grupo FI inicio con un valor medio de glucosa en ayunas superior al aconsejado (74-106 mg/dL) y este fue significativamente superior al de los pacientes del grupo FC ( $p=0,04$ ).



**Tabla 5. Parámetros leucocitarios basales de la población en función de la fórmula polimérica consumida (X±DS)**

Valores de Referencia		FI	FC	p
<b>Leucocitos</b>	<b>( 3,70-11,60·10<sup>3</sup>/ μL)</b>	7,02±2,3	8,26±2,58	NS
% Neutrófilos	(41-74%)	60,84±5,93	56,62±6,85	NS
% Linfocitos	(18-48%)	27,67±5,5	31,48±7,66	NS
% Monocitos	(3,5-11,6%)	6,96±1,71	7,31±2,19	NS
% Eosinófilos	(0,5-8%)	2,31±1,15	2,67±1,32	NS
% Basófilos	(0-2%)	0,72±0,34	0,74±0,27	NS
<b>Neutrófilos</b>	<b>(1-5,4·10<sup>3</sup>/ μL)</b>	4,28±1,49	4,74±1,74	NS
<b>Linfocitos</b>	<b>( 0,8-3· 10<sup>3</sup>/ μL)</b>	1,95±0,75	2,54±0,79	NS
<b>Monocitos</b>	<b>( 0,10-0,70· 10<sup>3</sup>/ μL)</b>	0,49±0,22	0,6±0,25	NS
<b>Eosinófilos</b>	<b>(0-0,70 ·10<sup>3</sup>/ μL)</b>	0,15±0,06	0,23±0,14	<b>0,08</b>
<b>Basófilos</b>	<b>(0-0,2·10<sup>3</sup>/ μL)</b>	0,05±0,02	0,06±0,03	NS
NS: No significativo				

**Tabla 6. Parámetros bioquímicos basales de la población en función de la fórmula polimérica consumida (X±DS).**

	FI	FC	P
Fibrinógeno (180-450 mg/dL)	400±88,74	450,36±169,75	NS
PCR (0,00-5,00 mg/dL)	3,05±2,40	6,00±5,10	NS
Glucosa (74-106mg/dL)	109,08±15,51	98,21±9,85	<b>0,04</b>
Colesterol total (<200 mg/dL)	205,23±44,16	197,36±55,24	NS
Colesterol HDL (>40 mg/dL)	55,92±12,41	49,43±11,77	NS
Colesterol LDL calculado (<130mg/dL)	129,91±33,43	125,85±45,22	NS
Triglicéridos (<150 mg/dL)	106,08±43,25	124,64±42,94	NS
Creatinina (0,7-1,1mg/dL)	0,94±0,12	0,97±0,18	NS
AST/GOT (<31 UI/L)	24,85±10,49	23,86±10,83	NS
ALT/GPT (<34UI/L)	24,69±12,83	24,43±8,76	NS
Fosfatasa alcalina (30-120 UI/L)	73,46±25,71	86,93±30,52	NS
Gamma GT (<73UI/L)	41,83±28,17	73,5±69,13	NS
Bilirrubina total (0,3-1,20 mg/dL)	0,86±0,42	0,72±0,36	NS
Albúmina (3,2-5,2 g/dL)	4,38±0,18	4,29±0,37	NS
Prealbúmina (20-40 mg/dL)	28,63±6,16	27,71±5,95	NS
Proteína ligada al retinol (2,6-7,6 mg/dL)	4,54±1,28	4,65±1,51	NS
NS: No significativo			

## 2. ADHESIÓN AL TRATAMIENTO Y TOLERANCIA DEL CONSUMO DE LA FÓRMULA POLIMÉRICA

Tras diez días de consumo regular de ambas fórmulas poliméricas se observó que el cumplimiento del consumo del producto fue adecuado y similar en ambos grupos de tratamiento. Los pacientes del grupo FI consumieron de media  $18,47 \pm 1,9$  envases (92,35%) en los 10 días previos a la cirugía, frente a los  $17,93 \pm 2,12$  (89,65%) de FC ( $p=0,456$ ) (Tabla 7).

**Tabla 7. Adherencia y tolerancia de la población en función de la fórmula polimérica consumida.**

	FI	FC	p
Nº de briks consumidos	18,47±1,91	17,93±2,12	NS
% briks consumidos ( % cumplimiento)	92,35%	89,65%	NS
Palatabilidad escala subjetiva (0-5)	3,741±1,26	4,19±1,17	NS
Presencia de síntomas (leves)	6(35,3%)	4(25%)	NS
Nauseas	1	1	
Diarrea	2	1	
Acidez	1	0	
Hinchazón	1	1	
Meteorismo	1	0	
Dolor epigástrico	0	1	
Cambios en la alimentación			
Come más	6,25%	18,75%	
Come igual	75%	68,75%	NS
Come menos	18,75%	12,50%	
NS: No significativo			

En términos generales la palatabilidad de ambas fórmulas poliméricas fue bien valorada y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la apreciación subjetiva de los pacientes (IF:  $3.74 \pm 1.26$  vs. CF:  $4.11 \pm 1.16$ ,  $p=NS$ ).

En este sentido, es importante señalar que los pacientes no refirieron sufrir síntomas digestivos severos o incluso moderados relacionados con el consumo de las fórmulas poliméricas. Solo el 35 % de FI describió tener síntomas digestivos leves relacionados al consumo de la fórmula frente al 25 % en FC ( $p=NS$ ).

La percepción subjetiva de los pacientes respecto a los cambios experimentados en su dieta habitual debido al consumo de las fórmulas poliméricas no varió sustancialmente entre ambos grupos de tratamiento. De hecho, entre el 68 y el 75% declararon comer igual. En este sentido, cabe señalar que no se encontraron

diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de pacientes que declararon variar su dieta en relación a la fórmula ingerida.

### 3. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN TRAS EL CONSUMO DE LA FÓRMULA POLIMÉRICA

Los parámetros relacionados con la dieta de los pacientes están resumidos en la **Tabla 8**. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el gasto energético total, calorías diarias ingeridas ni en el incremento en la ingesta energética respecto al GET. Tampoco hubo diferencias significativas en la ingesta diaria de ningún macronutriente, así como en el porcentaje de los mismos sobre la energía total ingerida. En cuanto a los micronutrientes estudiados, el único parámetro en el que sí hubo diferencias estadísticamente significativas fue en el consumo diario de Arginina ( $7141,15 \pm 1044,04$  mg en FI vs  $11369,85 \pm 1545,73$  mg en FC;  $p < 0,001$ ). Tampoco hubo diferencias significativas en el valor ORAC ni en FRAP.

**Tabla 8. Parámetros dietéticos de la población tras el consumo de la fórmula polimérica asignada ( $X \pm DS$ ).**

	FI	FC	p
Gasto Energético Total (kcal/día)	2372,54 $\pm$ 358,77	2503,54 $\pm$ 291,08	NS
Calorías diarias ingeridas (kcal/día)	2525,38 $\pm$ 562,87	2867,85 $\pm$ 735,14	NS
% Incremento en la ingesta energética respecto al GET	107,43 $\pm$ 24,36	115,9 $\pm$ 31,77	NS
Proteínas totales (g/día)	113,87 $\pm$ 24,81	133,45 $\pm$ 26,33	NS
Carbohidratos totales (g/día)	243,54 $\pm$ 68,91	294,69 $\pm$ 81,84	NS
Lípidos totales (g/día)	106,02 $\pm$ 28,04	117,86 $\pm$ 42,52	NS
Fibra total (g/día)	24,96 $\pm$ 7,51	24,58 $\pm$ 8,41	NS
Alcohol total (g/día)	12,65 $\pm$ 12,17	7,15 $\pm$ 11,37	NS
Aporte de las proteínas a la energía total ingerida (%)	18,16 $\pm$ 2,34	18,92 $\pm$ 2,1	NS
Aporte de los carbohidratos a la energía total ingerida (%)	38,29 $\pm$ 5,01	40,93 $\pm$ 4,3	NS
Aporte de los lípidos a la energía total ingerida (%)	37,69 $\pm$ 3,48	36,34 $\pm$ 4,26	NS
Aporte del alcohol a la energía total ingerida (%)	3,75 $\pm$ 3,67	2,24 $\pm$ 3,78	NS
Arginina total (mg)	7141,15 $\pm$ 1044,04	11369,85 $\pm$ 1545,73	<b>0,0001</b>
Ácidos grasos poli-insaturados totales (g)	16,82 $\pm$ 3,54	19,22 $\pm$ 4,85	NS
Ácidos grasos $\omega$ 3 totales (g)	4,49 $\pm$ 0,52	4,09 $\pm$ 0,53	NS
Ácidos grasos $\omega$ 6 totales (g)	11,43 $\pm$ 2,98	12,61 $\pm$ 3,98	NS
ORAC mmol TE	13027,85 $\pm$ 8503,14	11337,54 $\pm$ 7176,9	NS
FRAP mmol Fe <sup>II</sup>	5,22 $\pm$ 1,72	4,88 $\pm$ 2,18	NS

Abreviaturas: NS: No significativo; GET: Gasto Energético Total ORAC: del inglés Oxigen radical absorbance capacity (Capacidad de absorción de radicales de oxígeno); FRAP: del inglés Ferric reducing ability of plasma (Capacidad de reducción férrica del plasma).

La ingesta energética de los pacientes ha sido similar entre ambos grupos de tratamiento corroborando indirectamente que el consumo de las fórmulas poliméricas se ha realizado regularmente aumentando comparativamente el consumo energético (**Tabla 8**).

Tampoco hubo diferencias significativas en la ingesta diaria de ningún macronutriente, así como en el porcentaje de los mismos sobre la energía total ingerida. En cuanto a los micronutrientes estudiados, el único parámetro en el que sí hubo diferencias estadísticamente significativas fue en el consumo diario de Arginina ( $7141,15 \pm 1044,04$  vs.  $11369,85 \pm 1545,73$  mg;  $p < 0,001$ ).

Finalmente, la capacidad antioxidante de la dieta, llevada a cabo por los pacientes del estudio tras diez días del consumo las fórmulas poliméricas, fue semejante. En este sentido es posible observar que, tanto el ORAC como el FRAP de la dieta, no han mostrado diferencias significativas en función del grupo de tratamiento asignado.

Tras el consumo de ambas fórmulas poliméricas durante diez días pre-cirugía el estado nutricional global y la funcionalidad representada por la fuerza de presión de mano de los pacientes incluidos en el estudio permanecieron estables y no se observaron diferencias significativas en función del tratamiento asignado. (**Tabla 9**)

**Tabla 9. Estado nutricional (porcentaje) y funcionalidad de la población tras el consumo de la fórmula polimérica ( $X \pm DS$ ).**

	FI			FC		
	Basal	Preoperatorio	Diferencia	Basal	Preoperatorio	Diferencia
<b>Valoración global subjetiva</b>						
Buen estado nutricional	82,4%	94,4%	12%	75%	75%	0
Desnutrición leve o riesgo	17,6%	5,6%	-12%	25%	25%	0
<b>Fuerza m. dominante (kg)</b>	$37,98 \pm 12,56$	$38,47 \pm 12,06$	$0,49 \pm 3,31$	$40,24 \pm 9,51$	$39,24 \pm 10,33$	$-1 \pm 3,48$
<b>Fuerza m. no dominante (kg)</b>	$35,4 \pm 11,72$	$35,38 \pm 12,2$	$-0,02 \pm 5,25$	$35,62 \pm 9,37$	$34,58 \pm 9,19$	$-1,04 \pm 4,313$
Sin diferencias significativas intragrupo con respecto al inicio de la intervención						
Sin diferencias significativas intergrupo						

Por otro lado, tanto los parámetros antropométricos como los de composición corporal permanecieron estables tras diez días del consumo regular con ambas fórmulas poliméricas. En este sentido, no se observaron diferencias significativas con respecto a los valores basales (diferencias intragrupo) o en los valores observados en función del tratamiento asignado (diferencias intergrupos) (**Tabla 10**).

En las **Tablas 11 y 12** se encuentran representados respectivamente, los parámetros leucocitarios y bioquímicos de la población tras el consumo de ambas fórmulas utilizadas.

Los parámetros leucocitarios permanecieron sin cambios significativos tras diez días con el consumo de la fórmula polimérica asignada y solo el porcentaje total de eosinófilos tuvo un aumento significativo con respecto a sus valores iniciales en ambos grupos de tratamiento ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, este aumento fue similar entre los grupos de tratamiento ya que no se observaron diferencias en los cambios ocurridos intergrupo (**Tabla 11**).

Como al inicio de la intervención, todos los parámetros de la fórmula leucocitaria se encontraron dentro de los valores normales de referencia y los cambios ocurridos tras el consumo de las fórmulas poliméricas fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Por otro lado, los parámetros bioquímicos permanecieron en su gran mayoría estables después de diez días del consumo regular de las fórmulas poliméricas. Sin embargo, los pacientes pertenecientes al FI mostraron modificaciones del perfil lipídico y se ha podido observar que estos redujeron significativamente los niveles de colesterol total (de  $204,75 \pm 46,09$  a  $187,33 \pm 38,23$  mg/dL;  $p < 0,05$ ), las HDL (de  $55 \pm 12,58$  a  $51,36 \pm 10,05$  mg/dL;  $p < 0,05$ ) y las LDL (de  $130,8 \pm 35,11$  a  $116,1 \pm 28,61$ ;  $p < 0,05$ ) con respecto al inicio de la intervención. Caso similar ocurrió en los pacientes pertenecientes a FC aunque estos cambios solo se observaron en una reducción de las lipoproteínas HDL con respecto al inicio de la intervención (de  $48,25 \pm 9,86$  a  $44,5 \pm 10,41$ ;  $p < 0,05$ ). Estas variaciones sobre el perfil lipídico sin embargo fueron similares cuando se evaluaron los cambios ocurridos entre ambos grupos de tratamiento (análisis intergrupo) y sólo las lipoproteínas LDL tuvieron una reducción

significativamente mayor en los pacientes consumidores de la FI ( $-14,7 \pm 18,2$  vs.  $1,73 \pm 17,39$  mg/dL;  $p < 0,05$ ).

Es importante señalar que la media de los valores de glucosa sanguínea en ayunas del grupo FI se normalizó tras diez días pre-cirugía ( $101,83 \pm 18,41$  mg/dL) y su media se situó dentro de los valores de referencia para la población (74-106mg/dL).

Los niveles, tanto de la bilirrubina (de  $0,68 \pm 0,31$  a  $0,51 \pm 0,31$  mg/dL;  $p < 0,05$ ) como de la albúmina (de  $4,29 \pm 0,39$  a  $3,9 \pm 0,32$  g/dL;  $p < 0,01$ ), tuvieron una reducción significativa tras diez días del consumo de la FC y con respecto al inicio de la intervención. Esta disminución, sin embargo, no afectó significativamente las diferencias observadas entre los grupos de tratamiento (análisis intergrupo).

En cuanto a los parámetros bioquímicos evaluados tras 10 días de consumo de suplemento, no se observaron diferencias significativas en función del grupo de tratamiento asignado, a excepción de las lipoproteínas LDL.





**Tabla 11. Parámetros leucocitarios de la población tras el consumo de la fórmula polimérica asignada ( $X \pm DS$ ).**

Valores de referencia		FI			FC		
		Basal	Preoperatorio	Diferencia	Basal	Preoperatorio	Diferencia
<b>Leucocitos</b>	<b>(3,70-11,60·10<sup>3</sup> / μL)</b>	6,89±2,35	6,55±1,76	-0,33±1,5	8,58±2,63	8,56±2,64	-0,03±1,22
Neutrófilos	(41-74%)	61,17±6,07	56,8±8,21	-4,37±7,5	57,02±4,52	55,33±5,81	-1,69±5,11
Linfocitos	(18-48%)	27,29±5,57	29,99±7,48	2,7±5,91	30,81±5,35	31,17±6,47	0,36±5,3
Monocitos	(3,5-11,6%)	7,18±1,59	7,51±1,34	0,33±1,37	7,43±2,36	8,11±2,48	0,68±2,59
Eosinófilos	(0,5-8%)	2,25±1,18	3,52±1,79*	1,27±1,5	2,78±1,4	3,37±1,7*	0,58±0,68
Basófilos	(0-2%)	0,73±0,36	0,68±0,29	-0,04±0,32	0,76±0,29	0,68±0,28	-0,07±0,21
<b>Neutrófilos</b>	<b>(1-5,4·10<sup>3</sup> / μL)</b>	4,23±1,54	3,71±1,14	-0,51±1,12	4,93±1,71	4,76±1,72	-0,18±0,79
<b>Linfocitos</b>	<b>(0,8-3· 10<sup>3</sup> / μL)</b>	1,88±0,74	1,99±0,77	0,11±0,48	2,61±0,8	2,66±0,93	0,05±0,59
<b>Monocitos</b>	<b>(0,10-0,70· 10<sup>3</sup> / μL)</b>	0,5±0,23	0,49±0,15	-0,01±0,14	0,63±0,26	0,68±0,22	0,05±0,18
<b>Eosinófilos</b>	<b>(0-0,70 ·10<sup>3</sup> / μL)</b>	0,14±0,05	0,22±0,13	0,08±0,13	0,24±0,14	0,29±0,19	0,05±0,08
<b>Basófilos</b>	<b>(0-0,2·10<sup>3</sup> / μL)</b>	0,05±0,02	0,05±0,03	-0±0,02	0,07±0,03	0,06±0,04	-0,01±0,02
<b>Diferencia con respecto al inicio de la intervención (intragrupo) (*:p&lt;0,05)</b> <b>Sin diferencias significativas intergrupo</b>							

**Tabla 12. Parámetros bioquímicos de la población tras el consumo de la fórmula polimérica asignada ( $X \pm DS$ ).**

		FI			FC		
		Basal	Preoperatorio	Diferencia	Basal	Preoperatorio	Diferencia
	Valores de referencia						
Fibrinógeno	(180-450 mg/dL)	393,58±89,48	392,33±52,58	-1,25±69,93	459±182,43	459±208,81	0±67,72
PCR	(0,00-5,00 mg/dL)	2,64±2,08	3,55±3,31	0,91±3,55	6,38±5,21	13,41±24,16	7,03±20,36
Glucosa	(74-106mg/dL)	107,83±15,5 <sup>+</sup>	101,83±18,41	-6±14,16	97,33±10,42 <sup>+</sup>	90,42±12,24	-6,92±10,2
Colesterol total	(<200 mg/dL)	204,75±46,09	187,33±38,23 <sup>*</sup>	-17,42±20,02	196,25±59,67	190±51,87	-6,25±18,09
HDL	(>40 mg/dL)	55±12,58	51,36±10,05 <sup>*</sup>	-3,64±5,01	48,25±9,86	44,5±10,41 <sup>*</sup>	-3,75±4,99
LDL calculado	(<130mg/dL)	130,8±35,11	116,1±28,61 <sup>*</sup>	-14,7±18,2	126,18±49,51	127,91±48,58	1,73±17,39 <sup>#</sup>
Triglicéridos	(<150 mg/dL)	104,73±45,1	109,27±48,69	4,55±31,22	125,67±44,35	105,17±26,12	-20,5±51,71
Creatinina	(0,7-1,1mg/dL)	0,94±0,13	0,91±0,21	-0,03±0,14	0,98±0,19	0,93±0,19	-0,04±0,1
AST/GOT	(<31 UI/L)	25,33±10,8	28,17±11,42	2,83±8,92	24,17±11,74	29,42±12,82	5,25±14,12
ALT/GPT	(<34UI/L)	25,5±13,05	25,5±8,65	0±9,18	24,83±9,45	33,17±13,94	8,33±14,09
Fosfatasa alcalina	(30-120 UI/L)	73,92±26,8	72,83±35,49	-1,08±14,23	88±33,01	81,25±34,84	-6,75±11,39
Gamma GT	(<73UI/L)	43,18±29,14	38,91±24,62	-4,27±15,19	75,75±74,66	100,33±160,26	24,58±97,36
Bilirrubina total	(0,3-1,20 mg/dL)	0,88±0,43	0,77±0,27	-0,11±0,24	0,68±0,31	0,51±0,31 <sup>*</sup>	-0,17±0,2
Albúmina	(3,2-5,2 g/dL)	4,39±0,18	4,18±0,39 <sup>*</sup>	-0,21±0,34	4,29±0,39	3,9±0,32 <sup>**</sup>	-0,39±0,18
Prealbúmina	(20-40 mg/dL)	28,37±6,39	29,27±5,03	0,9±4,2	27,58±6,38	30,18±9,55	2,6±9,3
Proteína ligada al retinol	(2,6-7,6 mg/dL)	4,44±1,3	5,06±1,18	0,62±1,23	4,65±1,61	4,96±1,5	0,31±1,02
Diferencias al inicio del estudio en función del grupo de tratamiento ( <sup>+</sup> p<0,05)							
Diferencia con respecto al inicio de la intervención (intragrupo) ( <sup>*</sup> :p<0,05; <sup>**</sup> : p<0,01;)							
Diferencias en las variaciones tras la intervención en función del grupo de tratamiento ( <sup>#</sup> p<0,05)							

#### 4. CARACTERÍSTICAS DE LA CIRUGÍA Y PARÁMETROS LEUCOCITARIOS Y BIOQUÍMICOS POSTQUIRÚRGICOS

Tras el consumo durante diez días pre-cirugía de las fórmulas poliméricas inmunomoduladoras los pacientes del estudio fueron ingresados en el hospital según lo previsto para realizar al día siguiente la cirugía.

Tanto la duración de la cirugía, la presencia de comunicación de la vía aerodigestiva con la piel durante la misma, así como la duración del periodo de estancia en reanimación no presentaron diferencias estadísticamente significativas en función del grupo de tratamiento asignado (**Tabla 13**).

**Tabla 13. Características de la cirugía.**

	FI	FC	p
<b>Duración de la cirugía (horas)</b>	6,76±3,60	6,51±2,34	NS
<b>Comunicación piel-vía aerodigestiva (%)</b>	75%	93,75%	NS
<b>Días de estancia en Reanimación (días)</b>	2,53±1,62	2,69±3,38	NS

Los parámetros leucocitarios de ambos grupos tras la cirugía (día +1 postcirugía) se encuentran resumidos en la **Tabla 14**. A este respecto se ha podido observar que el contenido de leucocitos totales postoperatorio ha aumentado significativamente con respecto a los niveles preoperatorios con independencia del grupo de tratamiento al cual los pacientes fueron asignados ( $p<0,01$ ). Este aumento estuvo dado por los neutrófilos que se vieron aumentados con respecto a los niveles preoperatorios, tanto en el porcentaje como en el contenido total en sangre ( $p<0,01$ ). Si bien el porcentaje de neutrófilos, pese al proceso quirúrgico, se encontró dentro de los valores normales de referencia en el postoperatorio, el contenido total de los mismos se encontró significativamente por encima de dicho valor ( $p<0,01$ ). El porcentaje de linfocitos también se vio modificado por la intervención quirúrgica observándose una reducción significativa postoperatoria con respecto los niveles preoperatorios en ambos grupos de tratamiento ( $p<0,05$ ). Ambos porcentajes se encontraron por debajo de los valores normales de referencia (18-48%). El porcentaje de basófilos también presentó una reducción significativa postoperatoria en ambos grupos de tratamiento ( $p<0,01$ ), sin embargo, solo los pacientes del FC redujeron su cantidad total ( $p<0,01$ ). El resto de los

parámetros no presentaron modificaciones con respecto a su estado preoperatorio y se encontraron dentro de los parámetros normales de referencia.

A pesar de los cambios ocurridos en la serie blanca postoperatoria no se observaron cambios significativos en función de la fórmula polimérica consumida (análisis intergrupo).

Caso similar ha ocurrido con los datos bioquímicos tras la cirugía (día +1 postcirugía) que se encuentran resumidos en la **Tabla 15**.

Los datos bioquímicos de ambos grupos tras la cirugía (día +1 postcirugía) comparados con los basales están resumidos en la **Tabla 15**. Se observaron numerosas diferencias significativas intragrupo con respecto a los valores basales de cada grupo pero al igual que con los valores leucocitarios, tampoco se observaron diferencias significativas intergrupo.

Los niveles de glucosa sufrieron un aumento significativo postoperatorio en aquellos pacientes pertenecientes a la FC (de  $92,44 \pm 14,1$  a  $118,22 \pm 20,46$  mg/dL;  $p < 0,01$ ) con respecto al preoperatorio, mientras que los pacientes que consumieron la FI permanecieron estables. Los niveles de ambos, sin embargo, fueron superiores a los valores de referencia para la población (74-106 mg/dL).

Se observaron numerosas diferencias significativas intragrupo con respecto a los valores basales de cada grupo pero al igual que con los valores leucocitarios, tampoco se observaron diferencias significativas intergrupo.

A pesar de los cambios ocurridos en los parámetros bioquímicos en el postoperatorio no se observaron cambios significativos en función de la fórmula polimérica consumida (análisis intergrupo).

**Tabla 14. Parámetros leucocitarios postoperatorios de la población en función de la fórmula polimérica asignada (X±DS)**

Valores de referencia		FI			FC		
		Preoperatorio	Postoperatorio	Diferencia	Preoperatorio	Postoperatorio	Diferencia
Leucocitos	( 3,70-11,60·10 <sup>3</sup> / μL)	6,94±1,61	8,75±1,55**	1,81±0,52	8,38±3,03	10,67±4,24**	2,29±1,88
Neutrófilos	(41-74%)	56,19±9,24	71,95±4,29**	15,76±10,73	53,72±6,82	73,17±5,22**	19,44±5,8
Linfocitos	(18-48%)	32,2±8,45	17,63±3,55**	-14,57±9,16	32,3±8,21	15,64±4,75**	-16,66±5,02
Monocitos	(3,5-11,6%)	7,41±1,56	7,06±2,36	-0,35±2,1	8,06±2,65	6,9±3,64	-1,16±2,73
Eosinófilos	(0,5-8%)	2,65±1,2	2,26±1,16	-0,39±1,91	3,51±1,79	3,38±2,78	-0,13±2,79
Basófilos	(0-2%)	0,73±0,33	0,48±0,28**	-0,25±0,35	0,72±0,29	0,26±0,18**	-0,47±0,19
Neutrófilos	(1-5,4·10 <sup>3</sup> / μL)	3,9±1,1	6,3±1,2***	2,4±1,04	4,57±2,05	7,91±3,38**	3,34±1,8
Linfocitos	( 0,8-3· 10 <sup>3</sup> / μL)	2,25±0,78	1,54±0,4**	-0,71±0,63	2,66±1,01	1,62±0,77**	-1,03±0,41
Monocitos	( 0,10-0,70· 10 <sup>3</sup> / μL)	0,51±0,16	0,61±0,21	0,1±0,18	0,67±0,26	0,7±0,38	0,03±0,26
Eosinófilos	( 0-0,70 ·10 <sup>3</sup> / μL)	0,18±0,09	0,21±0,12	0,03±0,13	0,29±0,2	0,35±0,36	0,06±0,37
Basófilos	( 0-0,2·10 <sup>3</sup> / μL)	0,05±0,03	0,04±0,03	-0,01±0,03	0,06±0,04	0,03±0,03**	-0,03±0,03
Diferencia con respecto a preoperatorio (intragrupo) (**:p<0,01; ***:p<0,001)							
Sin diferencias significativas intergrupo							

**Tabla 15. Parámetros bioquímicos de la población postoperatorios en función de la fórmula polimérica asignada ( $X \pm DS$ )**

Valores de referencia		FI			FC		
		Preoperatorio	Postoperatorio	Diferencia	Preoperatorio	Postoperatorio	Diferencia
Fibrinógeno	(180-450 mg/dL)	419,6±88,04	785,2±187,47**	365,6±158,94	485,78±224,73	896,56±165,26**	410,78±273,27
Glucosa	(74-106mg/dL)	94,5±12,2	111,8±27,29	17,3±31,27	92,44±14,1	118,22±20,46**	25,78±26,31
Colesterol total	(<200 mg/dL)	201,2±53,6	165±39,94**	-36,2±33,55	184,56±47,68	141,33±37,68**	-43,22±35,42
HDL	(>40 mg/dL)	48,9±13,15	33,5±7,12**	-15,4±9	45,11±10,56	37,33±11,53**	-7,78±8,8
LDL calculado	(<130mg/dL)	110,78±42,67	96,33±33,65**	-14,44±31,23	116,67±42	85±32,84	-31,67±27,96
Triglicéridos	(<150 mg/dL)	175,1±125,49	175,7±88,96	0,6±61,77	110,56±29,12	119,67±56,03	9,11±60,22
Creatinina	(0,7-1,1mg/dL)	0,94±0,22	0,81±0,23**	-0,13±0,12	0,96±0,24	0,78±0,26**	-0,17±0,21
AST/GOT	(<31 UI/L)	27,9±13,71	47,4±21,02**	19,5±20,83	32,22±18,88	49,78±23,39	17,56±26,51
ALT/GPT	(<34UI/L)	24,6±11,86	50,6±26,68**	26±28,19	35,78±20,9	44,22±28,96	8,44±32,7
Fosfatasa alcalina	(30-120 UI/L)	73,7±37,22	82,2±30,8	8,5±40,04	77,56±36,65	80,33±38,6	2,78±28,23
Gamma GT	(<73UI/L)	70±67,29	171,1±130,65**	101,1±119,3	64,89±35,52	118,67±82,54	53,78±81,46
Bilirrubina total	(0,3-1,20 mg/dL)	0,78±0,34	0,48±0,18**	-0,3±0,3	0,53±0,34	0,51±0,17	-0,02±0,33
Albúmina	(3,2-5,2 g/dL)	4,04±0,39	3,03±0,34***	-1,01±0,3	4±0,3	3,1±0,47***	-0,9±0,54
Prealbúmina	(20-40 mg/dL)	27,61±6,28	20,16±5,98***	-7,45±3,49	29,66±9,47	17,66±5,91**	-12±9,09
Proteína ligadora de retinol	(2,6-7,6 mg/dL)	4,88±1,35	3,99±1,42**	-0,89±0,81	4,87±1,69	3,25±1,1**	-1,62±2,04

Diferencia con respecto a preoperatorio (intragrupo) (\*\*:p<0,01; \*\*\*:p<0,001)  
Sin diferencias significativas intergrupo



## 5. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN Y RESULTADOS CLÍNICOS ASOCIADOS AL ALTA HOSPITALARIA

### 5.1 Características de la población al alta hospitalaria.

Tras el alta hospitalaria, el estado nutricional de los pacientes se deterioró aumentando el porcentaje de pacientes con riesgo de desnutrición o con desnutrición leve. Sin embargo, dicho deterioro fue generalizado ya que no se observaron diferencias significativas en función de la fórmula polimérica consumida (**Tabla 16**).

Si bien en la presente muestra, se produjo un descenso en la valoración del estado nutricional al alta en ambos grupos de tratamiento, dicho descenso no alcanzó el nivel de significación estadística. (**Tabla 16**)

Lo que si se ha podido observar es que los participantes pertenecientes a FI redujeron la funcionalidad al alta, medida mediante la fuerza de prensión de la mano dominante, comparada con el resultado preoperatorio ( $p<0,05$ ). Esta reducción, sin embargo, no repercutió significativamente en el análisis intergrupo donde los cambios ocurridos en la funcionalidad fueron similares. Hubo una reducción significativa en el grupo FI en el caso de la fuerza de presión de mano dominante con respecto del preoperatorio pero sin observarse diferencias intergrupo (**Tabla 16**).

**Tabla 16. Estado nutricional (porcentaje) y funcionalidad de la población en función de la fórmula polimérica consumida al alta hospitalaria.**

	FI			FC		
	Preoperatorio	Alta	Diferencia	Preoperatorio	Alta	Diferencia
<b>Valoración global subjetiva</b>						
Buen estado nutricional	94,4%	62,5%	-31,9%	75%	50%	-25%
Desnutrición leve o riesgo	5,6%	37,5%	31,9%	25%	50%	25%
<b>Fuerza m. dominante (kg)</b>	39,3±11,9	35,±10,9*	-3,5±5,1	39,4±10,7	37,6±11,5	-1,8±4,8
<b>Fuerza m. no dominante (kg)</b>	35,4±12	32,8±11,5	-2,6±4,7	34,6±9,5	33,1±9,9	-1,5±6,5
Diferencia intragrupo con respecto al preoperatorio (*:p<0,05)						
Sin diferencias significativas intergrupo						

En la **Tabla 17** están reflejados los principales cambios que se produjeron al alta hospitalaria en los parámetros antropométricos y de composición corporal con respecto a los valores preoperatorios.



En este aspecto, dentro de la población de estudio se ha observado qué, tanto el peso como el IMC al alta, disminuyeron significativamente con respecto a su estado preoperatorio con independencia del grupo de tratamiento al que correspondían ( $p<0,05$ ). Por otro lado, mientras que los pacientes consumidores del FC mantuvieron su composición corporal preoperatoria; los pacientes pertenecientes a FI presentaron una reducción al alta en diferentes compartimentos corporales. Estos pacientes sufrieron una pérdida del contenido total de la masa grasa (de  $19,88\pm 8,98$  a  $18,66\pm 9,24$ ;  $p<0,05$ ) pero también de la masa magra (de  $51,67\pm 10,87$  a  $50,06\pm 10,6$  kg;  $p<0,01$ ) y el contenido de agua corporal total (de  $38,95\pm 7,78$  a  $37,7\pm 7,49$ ;  $p<0,01$ ). Otros indicadores corporales como la circunferencia braquial (de  $28,52\pm 4,09$  a  $27,78\pm 3,91$ ;  $p<0,05$ ) o el área muscular del brazo (de  $24,52\pm 3,58$  a  $23,78\pm 3,29$ ;  $p<0,05$ ) también se vieron afectadas al alta hospitalaria cuando son comparados con los valores preoperatorios.

Pese a las variaciones al alta hospitalaria ocurridas en la composición corporal de los pacientes pertenecientes al grupo FI, cuando analizamos los cambios entre los diferentes grupos de tratamiento, estos han sido similares y no se observan diferencias significativas intergrupo.

Los parámetros leucocitarios y bioquímicos se encuentran representados en las **Tablas 18 y 19** respectivamente.

Al alta hospitalaria el contenido total de leucocitos ( $0,77\pm 1,93$  vs.  $-2,12\pm 3,87$ ;  $p<0,05$ ), neutrófilos ( $1,29\pm 1,9$  vs.  $-1,28\pm 2,96$ ;  $p<0,05$ ) y monocitos ( $0,06\pm 0,16$  vs.  $-0,17\pm 0,29$ ;  $p<0,01$ ) aumentaron significativamente en los pacientes consumidores de FI comparados con aquellos aleatorizados en FC. Otros componentes de la fórmula leucocitaria como el contenido de eosinófilos ( $-0,04\pm 0,17$  vs.  $0,16\pm 0,16$ ;  $p<0,01$ ) y su porcentaje ( $-0,94\pm 2,33$  vs.  $3,22\pm 2,74$ ;  $p<0,01$ ) se han reducido significativamente en el grupo FI mientras que los pacientes pertenecientes a FC han aumentado. El porcentaje de neutrófilos y linfocitos al alta hospitalaria ha permanecido estable en los pacientes de FC mientras que los pacientes de FI han cambiado sus valores respecto a sus valores preoperatorios. Estos cambios, sin embargo, no han producido cambios en el análisis intergrupo donde no hubo diferencias significativas en función del grupo de tratamiento asignado.

Por otro lado, algunos parámetros inflamatorios al alta hospitalaria como el fibrinógeno y la PCR (solo en el grupo FI) aumentaron significativamente con respecto

a la cuantificación obtenida en el preoperatorio. En ambos casos se encontraron por encima de los valores de referencia para la población. Estos cambios ocurrieron de manera similar con independencia de la fórmula polimérica consumida ya que no se detectaron diferencias significativas en función de del grupo de tratamiento asignado.

El perfil calórico también se vio modificado al alta hospitalaria. Una de las fracciones más afectadas han sido las lipoproteínas HDL que redujeron significativamente sus niveles con respecto a los datos registrados en el preoperatorio en ambos grupos de tratamiento. Ya en el preoperatorio sus valores habían disminuido con respecto al basal y al alta hospitalaria continuaron con esta reducción. Esta disminución ha sido similar en toda la población y no se han observado diferencias significativas en función de la fórmula polimérica consumida.

Los parámetros de seguridad al alta hospitalaria no han cambiado significativamente con respecto al preoperatorio en ninguno de los grupos de tratamiento y se han mantenido dentro de los parámetros de normalidad.

Si bien los parámetros relacionados con el estado nutricional no han sufrido modificaciones en función del grupo de tratamiento asignado, la albumina ha disminuido significativamente con respecto a sus niveles preoperatorios tanto en Fi como en FC ( $p < 0,05$ ). Cabe mencionar que todos se encontraron dentro de los valores normales de referencia.



**Tabla 18. Parámetros leucocitarios de la población en función de la fórmula polimérica consumida alta hospitalaria. (X±DS)**

Valores de referencia		FI			FC		
		Preoperatorio	Alta	Diferencia	Preoperatorio	Alta	Diferencia
Leucocitos	( 3,70-11,60·10 <sup>3</sup> / μL)	6,72±1,71	7,48±1,77	0,77±1,93	8,59±3,95	6,48±2,04	-2,12±3,87#
Neutrófilos	(41-74%)	56,93±7,89	67,2±9,59**	10,27±12,52	55,42±7,48	56,64±8,96	1,22±7,63
Linfocitos	(18-48%)	30,76±7,53	21,73±8,35**	-9,03±10,44	30,76±7,62	26,41±8,23	-4,35±6,8
Monocitos	(3,5-11,6%)	7,29±1,48	7,25±1,31	-0,04±1,87	8,19±2,61	7,96±1,87	-0,23±3,11
Eosinófilos	(0,5-8%)	3,14±1,66	2,2±1,99	-0,94±2,33	3,35±1,83	6,57±3,78	3,22±2,74###
Basófilos	(0-2%)	0,7±0,3	0,5±0,26	-0,2±0,4	0,65±0,25	0,55±0,31	-0,1±0,44
Neutrófilos	(1-5,4·10 <sup>3</sup> / μL)	3,83±1,14	5,12±1,76	1,29±1,9	4,97±3,15	3,7±1,51*	-1,28±2,96#
Linfocitos	( 0,8-3· 10 <sup>3</sup> / μL)	2,08±0,75	1,56±0,47**	-0,52±0,58	2,49±0,71	1,68±0,61**	-0,81±0,76
Monocitos	( 0,10-0,70· 10 <sup>3</sup> / μL)	0,48±0,14	0,54±0,14	0,06±0,16	0,68±0,28	0,52±0,2	-0,17±0,29##
Eosinófilos	( 0-0,70 ·10 <sup>3</sup> / μL)	0,2±0,11	0,16±0,15	-0,04±0,17	0,27±0,2	0,42±0,27*	0,16±0,16##
Basófilos	( 0-0,2·10 <sup>3</sup> / μL)	0,05±0,03	0,04±0,02	-0,01±0,03	0,05±0,02	0,04±0,03	-0,01±0,04
Diferencia con respecto a preoperatorio (intragrupo) (*:p<0,05; **:p<0,01)							
Diferencias en las variaciones tras el ingreso en función del grupo de tratamiento (#:p<0,05; ##:p<0,01)							

**Tabla 19. Parámetros bioquímicos de la población tras el alta hospitalaria en función de la fórmula polimérica asignada. (X±DS).**

	Valores de referencia	FI			FC		
		Preoperatorio	Alta	Diferencia	Preoperatorio	Alta	Diferencia
Fibrinógeno	(180-450 mg/dL)	405,62±85,82	637,92±98,06**	232,31±125,04	424,6±163,61	600,6±163,6*	176±229,87
PCR	(0,00-5,00 mg/dL)	4,79±8,43	19,88±17,11**	15,08±17,22	5,09±3,22	19,42±18,69	14,33±20,37
Glucosa	(74-106mg/dL)	99,36±18,11	101,57±19,36	2,21±20,26	91,5±12,83	92,8±13,72	1,3±14,39
Colesterol total	(<200 mg/dL)	200,36±45,53	192,07±46,38	-8,29±35,09	182,8±50,38	156,8±47,07*	-26±29,94
HDL	(>40 mg/dL)	48,71±11,08	37,36±8,06**	-11,36±11,19	44±11,29	32,6±9,05**	-11,4±9,77
LDL calculado	(<130mg/dL)	113,85±36,25	122,85±46,25	9±37,4	116,4±46,75	102,3±41,93	-14,1±28,82
Triglicéridos	(<150 mg/dL)	161,64±109,48	152,36±89,47	-9,29±72,22	106,6±28,81	132,4±25,35	25,8±33,63
Creatinina	(0,7-1,1mg/dL)	0,93±0,2	0,83±0,17**	-0,1±0,11	0,96±0,23	0,82±0,25	-0,14±0,19
AST/GOT	(<31 UI/L)	26,71±12,14	23,57±4,93	-3,14±10,59	33±21,61	28,2±10,64	-4,8±16,96
ALT/GPT	(<34UI/L)	24,29±10,26	33,36±16,53	9,07±18,32	35,1±22,78	34,7±18,32	-0,4±24,36
Fosfatasa alcalina	(30-120 UI/L)	71,07±31,96	93,5±37,12	22,43±40,43	72±33,79	98,4±49,92	26,4±30,06
Gamma GT	(<73UI/L)	60,86±59,38	155,36±173,23	94,5±166,54	62±35,72	118,7±100,2	56,7±94,47
Bilirrubina total	(0,3-1,20 mg/dL)	0,8±0,34	0,53±0,31**	-0,27±0,31	0,52±0,33	0,46±0,21	-0,06±0,22
Albúmina	(3,2-5,2 g/dL)	4,06±0,38	3,73±0,38*	-0,33±0,51	4,01±0,26	3,65±0,41*	-0,36±0,38
Prealbúmina	(20-40 mg/dL)	28,64±6,07	26,86±6,84	-1,77±5,65	28,69±8,83	27,04±9,02	-1,65±12,33
Proteína ligada al retinol	(2,6-7,6 mg/dL)	5,08±1,24	4,98±1,37	-0,1±1,11	4,76±1,45	5,24±1,54	0,48±1,85

Diferencia con respecto a preoperatorio (intragrupo) (\*:p<0,05; \*\*:p<0,01)  
Sin diferencias significativas intergrupo

## 5.2 Resultados clínicos al alta hospitalaria

El porcentaje de pacientes que desarrolló infecciones postoperatorias hasta el momento del alta hospitalaria fue significativamente menor en aquellos pacientes que consumieron la FI que en pertenecientes al grupo FC (17,6 vs. 62,5%;  $p=0,013$ ). En consonancia, la tasa de incidencia o número de infecciones postoperatorias/100 pacientes x día fue inferior en los pacientes aleatorizados a FI comparados con FC, diferencia que se mantuvo una vez ajustado por la duración del ingreso (1,23 vs 3,5;  $p=0,035$ ) (**Tabla 20**).

Dado que el género de los pacientes, la edad, el estado nutricional previo o la presencia de comunicación de la vía aerodigestiva y la piel durante la cirugía pueden actuar como posibles factores de confusión para modificar los resultados obtenidos, estos se utilizaron como covariantes en el análisis estadístico realizado (Modelo Lineal General Multivariante). Tras dicho análisis, la tasa de incidencia de infecciones postoperatorias siguió siendo significativamente inferior en aquellos pacientes que consumieron la FI.

**Tabla 20. Resultados clínicos durante el ingreso.**

	FI	FC	p
Porcentaje de pacientes con infección hospitalaria	17,60%	62,50%	<b>0,013</b>
Nº de infecciones/100 pacientes x día)	1,23	3,50	<b>0,030</b>
Número medio de eventos infecciosos	0,18	1,19	<b>0,035</b>
Número medio de complicaciones no infecciosas	1,5	2,4	0,218
Porcentaje de pacientes con complicaciones no infecciosas	47,10%	68,80%	0,296
Nº de complicaciones/100 pacientes x día	2,46	3,68	0,348

Debido a que algunos pacientes tuvieron más de un evento infeccioso durante su estancia hospitalaria (mínimo, 0; máximo, 5) se registró el número de eventos infecciosos medios en cada grupo siendo significativamente menor en el grupo FI comparado con los que consumieron la FC (0,18 vs. 1,19;  $p=0,035$ )

Otros variables estudiadas como las complicaciones no infecciosas no presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número, el porcentaje, o la tasa de incidencia en función de la fórmula polimérica consumida.

La estancia hospitalaria fue significativamente más corta en aquellos pacientes que consumieron la FI comparada con los consumidores de la FC (mediana 14 días [mínimo, 4; máximo, 41] vs 24 días [mínimo, 9; máximo, 120];  $p = 0.001$ ). **(Tabla 21).**

**Tabla 21. Estancia hospitalaria.**

	FI	FC	p
Mediana estancia hospitalaria (días)	14	24	<b>0,001</b>
Mínimo	4	9	-----
Máximo	41	21	-----

En este sentido se ha podido constatar que, el número de días ingresado se correlacionó significativamente con el número de infecciones al alta hospitalaria y con el número de complicaciones no infecciosas al alta **(Tabla 22).**

**Tabla 22. Correlaciones paramétricas (valor de r-Pearson)**

	Días ingreso	Infecciones alta	Complicaciones alta	p
Días de ingreso	1	0,524	0,694	<b>p&lt;0,01</b>
Infecciones al alta	0,524	1	0,524	<b>p&lt;0,01</b>
Complicaciones al alta	0,694	0,9	1	<b>p&lt;0,01</b>

La duración de la cirugía se correlacionó significativamente con los días de ingreso hospitalario ( $r=0,476$ ;  $p<0,01$ ) con los días de estancia en Reanimación ( $r=0,824$ ;  $p<0,01$ ) **(Tabla 23)**; mientras que no se encontró asociación entre la duración de la cirugía y el número de infecciones o de complicaciones no infecciosas al alta. No se encontró correlación significativa entre los días de estancia en REA con la duración del ingreso o el número de infecciones o complicaciones no infecciosas.

**Tabla 23. Correlaciones no paramétricas (valor de rho-Spearman)**

	Duración de cirugía	p
Días de ingreso	0,476	<b>p&lt;0,01</b>
Días de estancia en REA	0,824	<b>p&lt;0,01</b>
Infecciones al alta	0,081	$p>0,01$
Complicaciones al alta	0,181	$p>0,01$
	Días de estancia en REA	p
Días de ingreso	0,336	$p>0,01$
Infecciones al alta	0,418	$p>0,01$
Complicaciones al alta	0,737	$p>0,01$
Duración de la cirugía	0,824	<b>p&lt;0,01</b>

## 6. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN Y RESULTADOS CLÍNICOS ASOCIADOS DESPUÉS DEL ALTA HOSPITALARIA.

A continuación se muestran los resultados obtenidos de la evaluación de los pacientes tras 15 y 30 días después del alta hospitalaria.

### 6.1 Características de la población después del alta hospitalaria

El estado nutricional y la funcionalidad medidos a través de la fuerza de prensión de mano a los 15 días y 30 días después del alta hospitalaria permanecieron constantes con respecto a su estado preoperatorio. Sólo la fuerza de prensión de la mano dominante a los 15 días del alta hospitalaria en FI se redujo significativamente con respecto del valor preoperatorio ( $p<0,05$ ). Esta misma variable se estabilizó y a los 30 días postoperatorio volvió a los valores preoperatorios (Tablas 24 y 25 respectivamente).

**Tabla 24. Estado nutricional (porcentaje) y funcionalidad ( $X\pm DS$ ) de la población 15 días después del alta hospitalaria**

	FI			FC		
	Preoperatorio	15 días	Diferencia	Preoperatorio	15 días	Diferencia
<b>Valoración global subjetiva</b>						
Buen estado nutricional	94,4%	68,8%	-25,6%	75%	53,3%	-21,7%
Desnutrición leve o riesgo	5,6%	31,2%	25,6% <sup>S</sup>	25%	46,7%	21,7%
<b>Fuerza m. dominante (kg)</b>	39,3 $\pm$ 11,9	35,35 $\pm$ 10,38*	-3,03 $\pm$ 0,945	39,4 $\pm$ 10,7	37,73 $\pm$ 9,78	-1,67 $\pm$ 1
<b>Fuerza m. no dominante (kg)</b>	35,4 $\pm$ 12	31,67 $\pm$ 9,9	-2,66 $\pm$ 1,084	34,6 $\pm$ 9,5	33,24 $\pm$ 9,36	-1,68 $\pm$ 1,141
Diferencia intragrupo con respecto al preoperatorio (*: $p<0,05$ ) Sin diferencias significativas intergrupo						

**Tabla 25. Estado nutricional (porcentaje) y funcionalidad ( $X\pm DS$ ) de la población 30 días después del alta hospitalaria**

	FI			FC		
	Preoperatorio	30 días	Diferencia	Preoperatorio	30 días	Diferencia
<b>Valoración global subjetiva</b>						
Buen estado nutricional	94,4%	75%	NS	75%	57,1%	NS
Desnutrición leve o riesgo	5,6%	25%	NS	25%	42,9%	NS
<b>Fuerza m. dominante (kg)</b>	39,3 $\pm$ 11,9	35,44 $\pm$ 10,58	-2,46 $\pm$ 1,011	39,4 $\pm$ 10,7	37,62 $\pm$ 10,31	-1,26 $\pm$ 1,07
<b>Fuerza m. no dominante (kg)</b>	35,4 $\pm$ 12	31,29 $\pm$ 8,42	-3,12 $\pm$ 1,169	34,6 $\pm$ 9,5	34,26 $\pm$ 10,29	-0,54 $\pm$ 1,244
Sin diferencias significativas intragrupo Sin diferencias significativas intergrupo						



Tanto el estado nutricional como la funcionalidad a los 15 y 30 días postoperatorios no tuvieron diferencias significativas en función del grupo de tratamiento asignado (análisis intergrupo). En las **Tablas 26 y 27** están reflejados los principales cambios que se produjeron 15 días y 30 días después del alta hospitalaria, en los parámetros antropométricos y de composición corporal con respecto los valores preoperatorios. Tras 15 días posteriores al alta hospitalaria, variables antropométricas como el peso o el IMC redujeron significativamente en ambos grupos de tratamiento con respecto a los valores preoperatorios ( $p < 0,001$ ). Esta reducción en ambas variables continuó siendo significativa a los 30 días tras el alta hospitalaria con respecto a los valores preoperatorios pero solo en el grupo FC ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, al realizar en análisis intergrupo a los 15 y 30 días después del alta hospitalaria no se observaron diferencias significativas en función de la fórmula polimérica consumida.

Los parámetros leucocitarios estudiados en la población a los 15 días y 30 días después del alta hospitalaria están representados en las **Tablas 28 y 29** respectivamente. A este respecto es importante señalar que, tras los 15 y 30 días después del alta hospitalaria no se observaron diferencias significativas para ninguna de las variables leucocitarias en función del grupo de tratamiento asignado o con respecto a sus valores preoperatorios. La única excepción ha sido el contenido de linfocitos total que se vio reducida a los 15 días tras el alta hospitalaria en los pacientes que consumieron la FC pero que sin embargo no presentó diferencias significativas en función de la fórmula polimérica consumida. Cabe señalar que los linfocitos y el resto de las variables leucocitarias se encontraron dentro de los parámetros de referencia de normalidad.

En las **Tablas 30 y 31** aparecen reflejados los principales cambios en los valores bioquímicos que se produjeron 15 días y 30 días después del alta hospitalaria respectivamente.

A este respecto es importante señalar que, tras los 15 y 30 días después del alta hospitalaria la única variable bioquímica en la que hubo diferencias significativas intergrupo en las variaciones con respecto al preoperatorio, fue en el colesterol total a los 15 días tras el alta hospitalaria ( $200,06 \pm 43,44$  a  $214,31 \pm 60,96$  en FI frente a  $185,8 \pm 49,85$  a  $184,92 \pm 60,85$  en FC).

Sin embargo dicha diferencia deja de ser significativa a los 30 días tras el alta hospitalaria. La fosfatasa alcalina se vio aumentada de manera significativa, los 15 y 30 días tras el alta hospitalaria pero dentro de los valores normales, en ambos grupos de tratamiento, sin diferencias significativas en función de la fórmula polimérica consumida.



**Tabla 27. Parámetros antropométricos y composición corporal de la población en función de la fórmula polimérica consumida 30 días después del alta hospitalaria( $X \pm DS$ )**

		FI			FC		
		Preoperatorio	30 días tras alta	Diferencia	Preoperatorio	30 días tras alta	Diferencia
Peso	(kg)	70,32±14,23	68,46±15,18	-2,07±0,81	74,62±13,44	74,43±12,73*	-2,62±2,45
IMC	(kg/m <sup>2</sup> )	26,07±5,07	25,52±5,36	-0,47±0,63	26,15±4,46	25,81±4,25*	-0,96±0,3
Masa magra	(kg)	50,41±10,87	49,07±11,13	-1,07±1,14	54,37±9,71	55,37±8,38	-0,92±1,17
% de masa magra		70,61±10,62	72,34±8,83	1,98±2,09	75±8,85	71,85±15,08	-1,31±2,15
Masa grasa	(kg)	20,43±8,28	19,43±8,98	-1,21±1,9	18,68±7,98	19,71±8,80	-0,67±0,92
% de masa grasa		28,45±8,66	27,66±8,83	-0,94±0,95	25±8,86	25,84±8,79	-0,6±1
Agua corporal total	(L)	38,36±7,36	37,13±8,03	-1,58±1,01	41,37±7,49	42,08±6,28	-0,82±1,03
% de agua corporal		54,63±6,13	54,78±6,18	-0,78±1,04	56,94±5,57	56,98±5,38	0,62±4,1,11
Gasto metabólico basal	(kcal/día)	1573,53±219,31	1512,67±227,23	-59,64±24,2	1640±226,92	1623,57±162,60	-50,31±25,68
Circunferencia braquial	(cm)	28,66±3,93	28,3±4,51	-0,46±0,79	28,36±5,43	29,33±3,41	0,30±0,78
Pliegue tricipital	(mm)	12,99±5,59	13,88±6,24	0,89±0,55	10,85±3,56	11,62±4,56	0,38±0,58
Área muscular del brazo	(cm <sup>2</sup> )	24,58±3,40	23,94±3,67	-0,77±0,77	25,29±5,12	25,68±3,02	0,32±0,8
Frecuencia cardíaca	(lpm)	73,38±11,35	76,63±17,96	2,59±5,33	82±17,46	85,23±11,06	3,71±5,65
Presión arterial sistólica	(mmHg)	136,46±28,56	125,63±18,12	-9,17±5,54	124,92±13,73	122,54±10,11	-7,31±5,84
Presión arterial diastólica	(mmHg)	79,92±12,66	76,25±9,44	-4,48±2,61	77,08±9,57	75,54±8,69	-2,35±2,78
Diferencia con respecto a preoperatorio (intragrupo) (*:p<0,05)							
Sin diferencias significativas intergrupo							

**Tabla 28. Parámetros leucocitarios de la población en función de la fórmula polimérica consumida 15 días tras alta hospitalaria(X±DS)**

Valores de referencia		FI			FC		
		Preoperatorio	15 días tras Alta	Diferencia	Preoperatorio	15 días tras Alta	Diferencia
Leucocitos	( 3,70-11,60·10 <sup>3</sup> / μL)	6,72±1,7	7,03±1,72	0,34±0,74	9,19±3,91	6,94±2,09	-2,17±0,77
Neutrófilos	(41-74%)	57,65±7,45	60,71±7,99	1,88±2,74	56,16±7,61	58,28±11,8	2,39±2,57
Linfocitos	(18-48%)	30,06±7,30	27,18±7,89	-1,56±2,04	30,88±7,53	29,19±11,59	-2,07±2
Monocitos	(3,5-11,6%)	7,23±1,47	7,8±1,92	0,86±0,82	7,89±2,34	7,99±2,19	-0,81±0,77
Eosinófilos	(0,5-8%)	3,17±1,60	3,45±1,77	-0,07±0,52	3,15±1,82	3,11±1,1	0,18±0,53
Basófilos	(0-2%)	0,67±0,3	0,74±0,5	0,03±0,12	0,65±0,27	0,65±0,36	0±0,11
Neutrófilos	(1-5,4·10 <sup>3</sup> / μL)	3,87±1,09	4,28±1,26	0,35±0,59	5,32±2,98	4,02±1,57	-1,22±0,61
Linfocitos	( 0,8-3· 10 <sup>3</sup> / μL)	2,05±0,77	1,84±0,62	-0,09±0,2	2,73±0,95	2,04±0,81*	-0,72±0,2
Monocitos	( 0,10-0,70· 10 <sup>3</sup> / μL)	0,48±0,14	0,55±0,19	0,08±0,07	0,69±0,27	0,55±0,18	-0,16±0,07
Eosinófilos	( 0-0,70 ·10 <sup>3</sup> / μL)	0,2±0,11	0,24±0,19	0±0,05	0,27±0,19	0,22±0,1	-0,02±0,05
Basófilos	( 0-0,2·10 <sup>3</sup> / μL)	0,05±0,17	0,05±0,03	0±0,01	0,06±0,04	0,05±0,03	-0,01±0,01
Diferencia con respecto a preoperatorio (intragrupo) (*:p<0,05) Sin diferencias significativas intergrupo							

**Tabla 29. Parámetros leucocitarios de la población en función de la fórmula polimérica consumida 30 días tras alta hospitalaria(X±DS)**

Valores de referencia		FI			FC		
		Preoperatorio	30 días tras Alta	Diferencia	Preoperatorio	30 días tras Alta	Diferencia
Leucocitos	( 3,70-11,60·10 <sup>3</sup> / μL)	6,72±1,7	7,77±2,84	1,06±1,1	9,19±3,91	8,76±4,97	-0,77±1,19
Neutrófilos	(41-74%)	57,65±7,45	64,09±9,99	6,13±3,41	56,16±7,61	57,47±12,20	3,18±3,84
Linfocitos	(18-48%)	30,06±7,30	23,52±8,19	-5,84±3,13	30,88±7,53	30,35±10,83	-2,16±3,37
Monocitos	(3,5-11,6%)	7,23±1,47	7,24±2,42	-0,06±0,68	7,89±2,34	6,77±2,27	-1,3±0,7
Eosinófilos	(0,5-8%)	3,17±1,60	2,99±3,29	-0,28±0,71	3,15±1,82	3,35±1,93	0,03±0,74
Basófilos	(0-2%)	0,67±0,3	0,58±0,41	-0,07±0,09	0,65±0,27	0,61±0,29	-0,07±0,1
Neutrófilos	(1-5,4·10 <sup>3</sup> / μL)	3,87±1,09	5,18±2,67	1,17±1	5,32±2,98	5,45±4,45	0,29±1,08
Linfocitos	( 0,8-3· 10 <sup>3</sup> / μL)	2,05±0,77	1,72±0,76	-0,37±0,25	2,73±0,95	2,3±0,48	-0,44±0,27
Monocitos	( 0,10-0,70· 10 <sup>3</sup> / μL)	0,48±0,14	0,53±0,15	0,06±0,07	0,69±0,27	0,54±0,18	-0,14±0,07
Eosinófilos	( 0-0,70 ·10 <sup>3</sup> / μL)	0,2±0,11	0,22±0,29	0±0,06	0,27±0,19	0,31±0,3	0,02±0,07
Basófilos	( 0-0,2·10 <sup>3</sup> / μL)	0,05±0,17	0,05±0,03	0±0,01	0,06±0,04	0,05±0,04	-0,01±0,01
Sin diferencias significativas intragrupo							
Sin diferencias significativas intergrupo							

**Tabla 30. Parámetros bioquímicos de la población 15 días tras alta hospitalaria en función de la fórmula polimérica asignada (X±DS).**

		FI			FC		
		Preoperatorio	15 días tras Alta	Diferencia	Preoperatorio	15 días tras Alta	Diferencia
Fibrinógeno	(180-450 mg/dL)	399,81±80,46	506,34±118,08 <sup>º</sup>	102,09±34,45	459,29±192,08	514±171,9	57,04±34,35
PCR	(0,00-5,00 mg/dL)	4,72±8,46	10,15±18,36	8,86±7,83	11,01±21,44	24,15±61,81	11,44±8,04
Glucosa	(74-106mg/dL)	99,75±16,9	105,46±15,36	2,87±13,86	90,71±12,64	116,38±70,21	32,31±13,94
Colesterol total	(<200 mg/dL)	200,06±43,44	214,31±60,96	14,81±10,13	185,8±49,85	184,92±60,85	-1,31±10,25 <sup>#</sup>
HDL	(>40 mg/dL)	48,56±11,01	44,54±8,36	-1,16±2,92	45±10,15	41,92±11,84	-4,5±2,97
LDL calculado	(<130mg/dL)	115,40±35,16	138,38±49,26 <sup>º</sup>	21,98±7,65	118,64±46,72	121,92±48,77	3,81±7,6
Triglicéridos	(<150 mg/dL)	155,94±105,64	149,92±61,58	-1,16±16,57	105,71±25,09	123,23±31	17,34±17,44
Creatinina	(0,7-1,1mg/dL)	0,95±0,13	0,95±0,14	-0,04±0,03	0,98±0,22	0,91±0,23	-0,7±0,04
AST/GOT	(<31 UI/L)	26,81±11,3	23±5,51	-8±5,14	31,71±18,32	27,92±10,75	-4,89±5,4
ALT/GPT	(<34UI/L)	24,87±9,93	24±9,18	-2,48±6,17	35,36±19,46	33,71±25,22	-1,41±6,29
Fosfatasa alcalina	(30-120 UI/L)	70,19±31	87,31±30,75 <sup>*</sup>	16,99±5,44	79,14±33,67	100,46±34,51 <sup>*</sup>	23,58±5,59
Gamma GT	(<73UI/L)	57,38±56,15	79,15±57,18	16,75±18,71	96,64±148,99	95,15±108,59	1,45±19,52
Bilirrubina total	(0,3-1,20 mg/dL)	0,76±0,34	0,53±0,14	-0,19±0,78	0,48 ±0,29	0,46±0,14	-0,03±0,82
Albúmina	(3,2-5,2 g/dL	4,07±0,39	4,03±0,34	-0,02±0,11	3,96±0,37	3,83±0,46	-0,09±0,11
Prealbúmina	(20-40 mg/dL)	28,83±6,07	26,02±6,88	-1,86±2,5	31,48±10,09	23,99±6,62	-5,5±2,57
Proteína ligada al retinol	(2,6-7,6 mg/dL)	5,13±1,23	4,18±1,07	-0,75±0,4	5,07±1,50	4,45±1,27	-0,35±41

Diferencia con respecto a preoperatorio (intragrupo) (<sup>º</sup> p<0,1; <sup>\*</sup>:p<0,05)

Diferencias en las variaciones desde preoperatorio hasta 15 días tras alta en función del grupo de tratamiento (<sup>#</sup>:p<0,05)

**Tabla 31. Parámetros bioquímicos de la población 30 días tras alta hospitalaria en función de la fórmula polimérica asignada ( $X \pm DS$ ).**

		FI			FC		
		Preoperatorio	30 días tras Alta	Diferencia	Preoperatorio	30 días tras Alta	Diferencia
Fibrinógeno	(180-450 mg/dL)	399,81±80,46	464,8±148,68	65,49±35,17	459,29±192,08	510,45±172,62	91,53±38,15
PCR	(0,00-5,00 mg/dL)	4,72±8,46	8,92±12,39	2,5±5,77	11,01±21,44	13,29±28,15	6,85±6,11
Glucosa	(74-106mg/dL)	99,75±16,9	109,8±20,94	7,71±6,93	90,71±12,64	108,18±24,08	19,15±7,27
Colesterol total	(<200 mg/dL)	200,06±43,44	216,47±46,85	11,34±9,25	185,8±49,85	191±51,37	1,85±9,73
HDL	(>40 mg/dL)	48,56±11,01	52,87±15,67	2,82±3,41	45±10,15	43,91±7,13	-2,53±3,51
LDL calculado	(<130mg/dL)	115,40±35,16	133,36±34,5	13,97,±9,18	118,64±46,72	126,09±48,36	4,40±9,48
Triglicéridos	(<150 mg/dL)	155,94±105,64	139,2±85,41	-20,18±17,26	105,71±25,09	138,81±40,21	25,02±18,76
Creatinina	(0,7-1,1mg/dL)	0,95±0,13	0,90±0,14	-0,03±0,03	0,98±0,22	0,98±0,18	-0,01±0,04
AST/GOT	(<31 UI/L)	26,81±11,3	28,6±22,04	-1,97±6,67	31,71±18,32	25,54±10,36	-7,23±7,44
ALT/GPT	(<34UI/L)	24,87±9,93	37,47±36,28	12,04±8,68	35,36±19,46	30,81±20,35	-5,05±9,98
Fosfatasa alcalina	(30-120 UI/L)	71,07±31,96	78,19±31*	18,6±5,23	72±33,79	79,14±33,67*	24,72±5,90
Gamma GT	(<73UI/L)	57,38±56,15	69,40±67,41	11,3±17,26	96,64±148,99	76,91±56,25	1,85±18,82
Bilirrubina total	(0,3-1,20 mg/dL)	0,76±0,34	0,6±0,21	-0,17±0,75	0,48 ±0,29	0,51±0,18	-0,01±0,08
Albúmina	(3,2-5,2 g/dL	4,07±0,39	4,24±0,28	0,16±0,1	3,96±0,37	4,31±0,22	0,27±0,11
Prealbúmina	(20-40 mg/dL)	28,83±6,07	29,61±8,98	0,82±2,77	31,48±10,09	26,99±6,62	-6,5±2,93
Proteína ligada al retinol	(2,6-7,6 mg/dL)	5,13±1,23	5,16±1,61	0,03±0,48	5,07±1,50	4,59±1,14	-0,55±0,49
Diferencia con respecto a preoperatorio (intragrupo) (*:p<0,05) Sin diferencias significativas intergrupo							





## 6.2 Resultados clínicos tras el alta hospitalaria.

Después del alta hospitalaria, la tasa de incidencia de infecciones postoperatorias, una vez ajustado por la duración del ingreso, presentó tanto a los 15 días (1,45 vs 2,55 infecciones/100 pacientes y día;  $p<0,1$ ) como a los 30 días (1,1 vs 1,9 infecciones/100 pacientes y día;  $p<0,1$ ) una tendencia a ser menor en grupo FI (**Tabla 32**).

**Tabla 32. Evolución tras alta hospitalaria de tasa de incidencia de infecciones (Nº de infecciones/100 pacientes\*día)**

	FI	FC	p
Tasa de incidencia de infecciones al alta	1,23	3,5	<b>0,035</b>
Tasa de incidencia de infecciones 15 días post-alta	1,45	2,55	0,162
Tasa de incidencia de infecciones 30 días post-alta	1,1	1,9	0,148

El porcentaje de pacientes que desarrollaron infecciones o complicaciones postoperatorias a los 15 días y 30 días después del alta hospitalaria permanecieron estables y no se encontraron diferencias significativas en función del consumo de la fórmula polimérica consumida (**Tablas 33**).

**Tabla 33. Evolución tras alta hospitalaria de porcentaje de pacientes con infección postoperatoria y porcentaje de pacientes con complicaciones no infecciosas.**

	FI	FC	p
Porcentaje de pacientes con infección postoperatoria 15 días post-alta	41,20%	62,50%	0,303
Porcentaje de pacientes con complicaciones no infecciosas 15 días post-alta	35,30%	62,50%	0,169
Porcentaje de pacientes con infección postoperatoria 30 días post-alta	41,20%	62,50%	0,303
Porcentaje de pacientes con complicaciones no infecciosas 30 días post-alta	35,30%	62,50%	0,169





## DISCUSIÓN



## 1. CONSIDERACIONES GENERALES

El presente estudio es un ensayo clínico piloto, aleatorizado, simple ciego y controlado cuyo objetivo principal es evaluar el efecto de la ingesta preoperatoria de una nueva fórmula inmunomoduladora (FI) sobre la seguridad y tolerancia de pacientes con cirugía de cabeza y cuello, así como la incidencia de infecciones postoperatorias y su estancia hospitalaria, comparada con la fórmula más utilizada en la práctica clínica habitual (FC).

Una de las características rápidamente observables del ensayo clínico es el relativo pequeño tamaño muestral final con que se ha contado. Durante la fase de diseño del presente estudio se estimó que la captación de posibles pacientes participantes en el mismo fuera mayor al número finalmente reclutado. Sin embargo, en los últimos años, ha habido una reducción importante de las cirugías primarias debido a la irrupción de la quimio-radioterapia definitiva como opción de tratamiento definitivo<sup>92,172-178</sup>.

Esta nueva estrategia, también llamada *de conservación de órgano* no está exenta de complicaciones y, en los casos en los que fracasa, se produce un gran aumento de complicaciones infecciosas y no infecciosas en las cirugías de rescate<sup>47,56,57,179-183</sup>. Esta es una de las razones por la que el antecedente de quimioradioterapia se incluyó en la lista de criterios de exclusión y solo se reclutaron pacientes candidatos a cirugía primaria. Estos dos factores explican el relativo pequeño tamaño muestral del ensayo clínico, a pesar de estar realizado en una institución terciaria de referencia.

No existe un consenso general establecido acerca de cuál de las dos opciones terapéuticas (cirugía primaria vs quimiorradioterapia) es preferible en las distintas situaciones clínicas; salvo para la sublocalización de cavidad oral, en la cual la cirugía sigue siendo siempre primera opción cuando se cumplen criterios de resecabilidad y operabilidad<sup>175,184</sup>. En el resto de localizaciones, en el caso de pacientes con tumores resecables quirúrgicamente, numerosas instituciones y guías clínicas (principalmente norteamericanas) ponen al mismo nivel ambas opciones de tratamiento<sup>92,185</sup>. En nuestro ámbito, cuando existen opciones de realizar una cirugía parcial que permita conservar las funciones del órgano afectado (como ocurre en el caso de las laringectomías parciales en sus distintas modalidades o en faringectomías parciales) la

cirugía se oferta al paciente como primera opción frente a la quimio-radioterapia<sup>92,185</sup>. En todos los casos siempre es imperativo evaluar las características y preferencias de cada paciente para individualizar las opciones de tratamiento.

Otro inconveniente con el que se ha tropezado es que, debido a las particularidades de la anatomía en los cánceres de cabeza y cuello existen multitud de técnicas quirúrgicas. Estas particularidades hacen que el abordaje quirúrgico tenga que ser adaptado a cada sublocalización anatómica y extensión de la enfermedad, lo que imposibilita aleatorizar en función del tipo de técnica quirúrgica. Este tipo de limitación ya ha sido encontrada otros grupos de investigación en inmunonutrición en cáncer de cabeza y cuello<sup>133,143,186</sup>, lo que posiblemente influya en la heterogeneidad de los resultados obtenidos.

Este inconveniente no ha sido patente en otros estudios sobre inmunonutrición preoperatoria en cáncer de otras localizaciones. Un ejemplo son los cánceres localizados en tracto gastrointestinal o urológico, donde las técnicas quirúrgicas y abordajes quirúrgicos son más homogéneos por lo que sí es posible aleatorizar en función de un reducido número de intervenciones quirúrgicas<sup>109,130,144-146,151,162,187-189</sup>.

En cuando a los pacientes excluidos del ensayo clínico cabe destacar que cuatro fueron retirados del estudio por incumplimiento del tratamiento y ninguno estuvo relacionado con la presencia de efectos adversos relacionado con los dos tratamientos en estudio. Otro paciente tuvo un cambio de indicación del tipo de cirugía en el transcurso del proceso diagnóstico-terapéutico y se le realizó una cordectomía transoral láser. Este paciente fue retirado del estudio por presentar un criterio de exclusión. Desafortunadamente este tipo de exclusión suele ser inevitable dado que, en ocasiones, existen dudas clínicas sobre la extensión de la enfermedad que provocan que haya cambios de última hora en la indicación quirúrgica.

## 2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población final de estudio estuvo constituida por 28 varones y 5 mujeres con edades comprendidas entre 42 y los 84 ( $59,53 \pm 8,20$ ) años de edad estratificados aleatoriamente en dos grupos de tratamiento: FI y FC. A pesar de que la muestra del estudio ha sido muy heterogénea, la aleatorización de la población ha sido adecuada ya que no existieron diferencias significativas en función de la localización del tumor o la extensión de la enfermedad clínica basada en la clasificación TNM (Tabla 2). En este sentido es importante señalar que el diseño del ensayo clínico ha sido similar a otros estudios realizados previamente con fórmulas inmunomoduladoras en cáncer de cabeza y cuello<sup>133</sup>.

Pese a la correcta estratificación clínica de los participantes, el análisis anatómo-patológico de las piezas quirúrgicas podría haber imposibilitado el análisis comparativo entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, tanto el estadio T como el N patológico han sido similares, no observándose diferencias significativas entre ambos grupos.

Al analizar las características basales de ambos grupos pre-tratamiento tras la aleatorización, se observó que solamente hubo diferencias significativas en función del género de los pacientes (**Tabla 2**). En este sentido, es importante señalar que las cinco mujeres del estudio pertenecieron al grupo de la FI. Esto ha sido debido a que sobre la aleatorización del estudio primó la localización del tumor y el estadio clínico de la enfermedad. Pese a esta asimetría, diversos estudios demuestran que el género de los pacientes no influye de manera directa sobre los principales factores de riesgo de las infecciones postoperatorias<sup>47,56,57</sup>. Sin embargo, dada la significación de género encontrada entre los grupos, se realizó un análisis multivariante con el objetivo de determinar la influencia de dicho factor sobre la aparición de infecciones postoperatorias no encontrándose diferencias significativas. Tras el análisis estadístico se ha podido observar que el género de la población no influye significativamente sobre la aparición de infecciones postoperatorias en este estudio ( $p=0,114$ ). Aun así, es importante señalar que el género de la población ha sido utilizado como covariable en todos los análisis estadísticos realizados de esta tesis lo que ha permitido depurar su posible influencia sobre los resultados obtenidos.

La presión arterial del colectivo indicó que la media basal de la población sufría prehipertensión (**Tabla 2**) (120-139 mmHg de presión sistólico y/o 80-89 mm Hg



de presión diastólica<sup>190</sup>). El análisis individual indicó, sin embargo, que el 39,4% de la población tuvo valores de presión arterial normales mientras que el 39,4% eran diagnosticados de prehipertensión y el 21,2% de hipertensión arterial (HTA). Es importante señalar que el diagnóstico previo de HTA con indicación de tratamiento farmacológico no fue un criterio de exclusión y que con frecuencia dichas mediciones se realizaron con toma de medicación antihipertensiva.

Por otro lado, está bien documentado qué tanto el estado nutricional como los hábitos tóxicos de los pacientes de cáncer de cabeza y cuello son factores predictivos de infecciones postoperatorias<sup>47,56</sup>. De hecho, diversas investigaciones ponen de manifiesto que la desnutrición severa es un factor predictivo independiente de mayor mortalidad a corto plazo y menor supervivencia global en cáncer de cabeza y cuello<sup>191</sup>. Alshadwi et al. (2013) observaron que hasta un 60% de los cánceres de cabeza y cuello se diagnostican en estadios localmente avanzados. Esto tiene como consecuencia que de un 35-60% de estos pacientes sufran algún grado de desnutrición<sup>70</sup>. Dada su importancia, el estado nutricional de los pacientes fue escrupulosamente valorado en todos los individuos con el objetivo principal de indicar el tratamiento nutricional más adecuado. En este sentido, al iniciar el estudio el estado nutricional de ambos grupos de tratamiento fue similar (**Tabla 3**). En términos generales, el 79 % de los pacientes fue diagnosticado con un buen estado nutricional mientras que el 21 % restante presentó una desnutrición moderada o en riesgo de desnutrición.

Cabe señalar que ningún paciente fue incluido en el estudio con desnutrición severa al ser criterio de exclusión. La desnutrición severa al diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello suele estar provocada por disfagia relacionada con el tumor<sup>192</sup>. En estos casos es preciso una intervención intensiva por parte del equipo de Nutrición que conlleva, en la mayoría de los casos, la prescripción de nutrición enteral por vía nasogástrica o incluso gastrostomía en el caso de que se prevea no poder restituir la vía oral en el medio-largo plazo<sup>97,138,193</sup>. Estos pacientes por lo tanto presentaban características que los hacían no elegibles para el ensayo clínico dado que dentro del abordaje nutricional no está indicado el uso de inmunonutrición oral preoperatoria.

Por otro lado diversos autores, han relacionado distintos parámetros nutricionales al diagnóstico de CEC y C con una peor evolución postquirúrgica. Se ha relacionado, que aquellos pacientes con peso por debajo del 10% del ideal se asoció con riesgo aumentado de complicaciones posquirúrgicas<sup>75</sup>. Además, en un estudio en

CEC y C avanzado se ha visto que el mayor predictor independiente de menor supervivencia es el menor peso corporal al diagnóstico<sup>73</sup>. En este sentido, las características antropométricas y de composición corporal basales de la población en función del tratamiento asignado fueron similares.

El peso medio inicial de la población fue de 71,38  $\pm$ 13,28 Kg. El IMC en ambos grupos de tratamiento clasificó a la población como sobrepeso tipo I (25-26,9 kg/m<sup>2</sup>)<sup>194,195</sup>. Ambos grupos por lo tanto iniciaron el estudio con un exceso de peso pero no se observaron diferencias significativas en función del tratamiento asignado **(Tabla 4)**.

Hay que apuntar, que aunado a ello, el porcentaje de masa grasa reveló que los pacientes iniciaron su tratamiento antineoplásico también con un exceso de grasa corporal total. En este sentido es posible observar que los valores del porcentaje de masa grasa de la población se encontraron ligeramente por encima de lo deseable (en torno al 30% en mujeres, 20% en varones)<sup>196,197</sup>, lo que apoya la idea<sup>198</sup> de que la población inició el estudio con un exceso de grasa corporal total.

Sumado a esta estimación general del contenido graso se agrega la encontrada en el pliegue tricipital. La medición de los pliegues cutáneos mide el contenido de grasa subcutánea a partir de la cual también se puede estimar la masa grasa corporal total. El pliegue tricipital es el más utilizado debido a su fácil obtención<sup>84</sup>. En consonancia con el porcentaje total de masa grasa, el pliegue tricipital corrobora el exceso de grasa corporal presentado por la población independientemente del grupo de tratamiento al cual haya sido asignado **(Tabla 4)**.

Este hallazgo es importante dado que en los últimos años se han desarrollado numerosas investigaciones en animales de experimentación que relacionan hipertrofia de tejido graso con carcinogénesis. En diferentes estudios se ha observado que se produce un desequilibrio hipóxico de los adipocitos en relación a su estroma. Esto tiene como consecuencia que se secreten adipocinas y factores pro-inflamatorios relacionados con carcinogénesis y la progresión tumoral<sup>199</sup>. En algunos tipos de tumores en humanos, tales como colon, mama, hígado o próstata, se ha llegado a asociar con peor respuesta clínica al tratamiento antineoplásico con el exceso de masa grasa corporal pre-tratamiento<sup>199</sup>. Esta asociación, hasta la fecha no se ha encontrado en el caso del CEC y C.

En contraste con el porcentaje de masa grasa, la masa magra inicial valorada en los pacientes del estudio se situaba dentro de los valores normales en ambos colectivos. En el modelo corporal bicompartimental el porcentaje de masa magra incluye a la masa muscular<sup>86</sup>. La utilización de la bioimpedancia eléctrica supone una aproximación válida del estado de la masa muscular en el paciente quirúrgico oncológico<sup>200</sup>. La monitorización de dicho parámetro es muy importante de cara al estrés catabólico que supone la intervención quirúrgica. En este sentido, en un estudio reciente en pacientes intervenidos de cirugía oncológica, se evaluó mediante espectroscopia cercana a infrarrojos el músculo esquelético. En éste, a pesar de mantener el estado hemodinámico óptico, se producía una alteración progresiva en la respuesta de la microcirculación muscular<sup>201</sup>. Esto, junto con la depleción de nutrientes estructurales que se produce en el periodo perioperatorio podría explicar la disminución de masa muscular que se produce en la cirugía mayor oncológica y la menor síntesis de proteínas musculares<sup>202</sup>. Preparar al músculo esquelético, antes de la cirugía, para poder pasar antes a un estado de inducción de factores anabólicos es una de las bases racionales de la inmunonutrición hiperproteica preoperatoria<sup>106</sup>.

Un estudio reciente en cáncer de cabeza y cuello ha identificado como factor pronóstico de menor supervivencia a la presencia de caquexia y sarcopenia pre-tratamiento. La caquexia es un síndrome frecuentemente asociado al crecimiento tumoral así como a otros estados patológicos como la sarcopenia. Esta está presente en más de dos terceras partes del conjunto de pacientes que mueren de cáncer avanzado, pudiendo ser la causa directa de hasta un cuarto de los fallecimientos por esta enfermedad. La importancia clínica de la caquexia reside en la baja supervivencia del paciente conforme aumenta el grado de caquexia, acompañado de una menor respuesta a la terapia quirúrgica y química, y a una disminución en la calidad de vida del paciente<sup>70</sup>. Un estado nutricional deficiente (grado C) evaluado mediante la Valoración Global Subjetiva y el área muscular del brazo por debajo de valores normales fueron utilizados como métodos de diagnóstico de dichas patologías<sup>203</sup>.

Las circunferencias musculares permiten estimar las proteínas somáticas del organismo, son una medición indirecta de la masa muscular corporal, por lo que completan la información obtenida por medio de la bioimpedancia eléctrica (BIA) realizada en el estudio. Teniendo en cuenta ambas mediciones se ha podido observar que la masa muscular con la que iniciaron ambos grupos de tratamiento ha sido adecuada<sup>204,205</sup> y no presentaron diferencias significativas en función del grupo de

tratamiento. Esto pone de manifiesto que, a pesar de iniciar con un ligero exceso de grasa corporal, la masa magra metabólicamente activa afronta el proceso quirúrgico en condiciones adecuadas mejorando el pronóstico del tratamiento <sup>70</sup>.

En los últimos años complementando a los estudios cuantitativos de masa muscular, han emergido nuevos test funcionales que pueden detectar cambios en la función del individuo relacionados con la malnutrición. Entre ellos el más utilizado es el estudio de la fuerza de prensión manual mediante dinamometría <sup>77</sup>. Su facilidad de uso le permite ser una herramienta *a pie de cama* y es considerado marcador del estado nutricional del paciente <sup>87,206,207</sup>.

La fuerza muscular se afecta más precozmente con la privación nutricional que los parámetros cuantitativos de masa muscular. Sin embargo, también se recupera mucho antes con la restitución de los nutrientes, por lo que sirve como herramienta precoz de riesgo de malnutrición <sup>206</sup>. Este test es especialmente útil en la valoración del paciente obeso que desarrolle riesgo de desnutrición. Esto es debido a que en estos casos, la valoración de parámetros morfológicos tales como pliegues cutáneos o el IMC son poco sensibles a las variaciones a corto plazo <sup>207</sup>.

Aunado a ello se ha demostrado una relación inversa entre la fuerza de prensión de mano con el número de complicaciones postoperatorias, la estancia media hospitalaria y la tasa de reingreso <sup>207</sup>.

Numerosos investigadores a lo largo del mundo están desarrollando estudios de cohortes poblacionales con el fin de determinar los valores normales de fuerza de prensión de mano mediante percentiles en función de edad y sexo <sup>208</sup>. Todos los autores coinciden en que son necesarios más estudios antes de determinar unos puntos de corte de normalidad. Sin embargo, valores por debajo de 30 kg en hombres y de 20 kg en mujeres se han identificado como un criterio diagnóstico de sarcopenia <sup>209</sup>. En este sentido, los valores basales que han sido observados en la población de estudio están lejos de dicho corte (**Tabla 3**) por lo que es posible afirmar que no existieron casos de sarcopenia en la población. Al compararlos con un reciente estudio de fuerza de prensión en población sana de adultos caucásicos <sup>210</sup>, los valores de la presente muestra se encuentran dentro del intervalo de confianza para los segmentos de edad correspondientes (ceranos al límite inferior) lo que indica que, con independencia del grupo de tratamiento asignado, el riesgo de desnutrición de la población fue bajo. Esto cobra especial interés si se tiene en cuenta que la media de la población tuvo un exceso de peso lo que podría enmascarar el riesgo de desnutrición.

En conclusión, el análisis de las características antropométricas basales de la población de estudio se puede resumir en que, sin haber diferencias intergrupo, la población de estudio tiene sobrepeso con un exceso de porcentaje de masa grasa corporal y tiene cifras de presión arterial alteradas. Sin embargo, conserva la masa magra, los valores normales de función muscular y no se detectan casos de sarcopenia.

Los leucocitos, conjunto de células ejecutoras de la respuesta inmune<sup>211</sup>, se encuentran dentro de los parámetros de referencia para ambos grupos de población. Si bien dentro del porcentaje correspondiente a cada uno de los componentes de la fórmula leucocitaria no se han observado cambios entre grupos, si se han observado en los valores absolutos (**Tabla 5**). La subpoblación de los eosinófilos en el grupo FI ha sido significativamente más baja que en aquellos pacientes pertenecientes al grupo FC.

Los eosinófilos tienen una vida media de 3 a 4 días en la circulación sanguínea para luego dirigirse hacia los tejidos por quimiotaxis. Su desarrollo es estimulado por acción de las interleucinas de corte inflamatorio como IL3 e IL5. De hecho, su acción es mayoritariamente inflamatoria. Son las células efectoras de la hipersensibilidad inmediata regulando la respuesta alérgica e infecciones por microorganismos no fagocitables (parásitos) debido a sus receptores para IgE<sup>212</sup>.

Cabe señalar que, a pesar de las diferencias observadas entre los grupos, la cantidad de eosinófilos tanto de los pacientes del grupo FI como del FC se ha encontrado dentro de los rangos de normalidad para la población ( $0-0,70^3/\mu\text{L}$ ) por lo que dicha diferencia carece de relevancia clínica. No obstante, esta discrepancia ha sido considerada en los análisis estadísticos posteriores.

A esto se suma que el resto de las variables que constituyen la fórmula leucocitaria ha sido normal, independientemente del grupo de tratamiento del cual se trate, y que no se han encontrado estudios que relacionen el aumento o reducción de la cantidad de eosinófilos con las infecciones postoperatorias. El valor aumentado de eosinófilos no ha sido definido hasta la fecha, como factor de riesgo independiente de infección postoperatoria en CEC y C<sup>47,56,57</sup>.

Al analizar los resultados relacionados con la bioquímica basal de ambos grupos de estudio se observa que no existen diferencias significativas entre los grupos de tratamiento salvo para la glucemia media en ayunas, siendo superior en FI.

Es bien conocido que la presencia de diabetes mellitus (DM) es un factor predictivo independiente de mayor mortalidad y complicaciones postoperatorias no

infecciosas en diferentes tipos de cirugías, incluyendo las de cabeza y cuello. Si bien es cierto está fundamentalmente relacionada con aquellas que involucran el aparato cardiovascular<sup>213,214</sup>. Es también de sobra conocido que la presencia de DM, ya sea de tipo 1 o 2, está relacionada con un incremento general del riesgo de infección postquirúrgica<sup>47,215</sup>; y que el control glucémico postoperatorio ayuda a reducir las complicaciones infecciosas en pacientes quirúrgicos<sup>216</sup>.

No obstante, alguna de las investigaciones relacionadas que estudiaban los factores predictivos independientes de infección postoperatoria, centrándose exclusivamente, en CEC y C, no han sido capaces de objetivar una asociación entre DM y las infecciones postoperatorias<sup>56,57</sup>. A este respecto, existen resultados contradictorios, ya que Lee et al. (2011) sí lograron establecer diabetes como factor pronóstico independiente de infección en CEC y C<sup>47</sup>.

En el colectivo de estudio ningún paciente fue diagnosticado con DM. Sin embargo, los pacientes pertenecientes al grupo FI tuvieron una media de glucosa basal en ayunas próxima a 110 mg/dL, el cual se considera punto de corte de la entidad pre-clínica o pre-diabetes llamada glucemia basal alterada en ayunas<sup>217,218</sup>. Sin embargo, cabe apuntar que solo el 18,2% del total de grupo FI tuvo valores superiores a 110 mg/dL pero menores a 126 mg/dL. Estos pacientes previamente no tenían antecedentes de haber presentado alguna otra glucemia alterada por lo que finalmente se incluyeron en el estudio.

A pesar de la importancia del control glucémico en pacientes intervenidos quirúrgicamente<sup>216</sup>, no existen estudios que demuestren una asociación entre la glucemia basal alterada preoperatoria y un mayor riesgo de infección postoperatoria. Relación que sí se ha observado en pacientes con Diabetes Mellitus<sup>47,215</sup>. No obstante, y considerando que existen diferencias significativas en el nivel de glucosa basal en ayunas de los pacientes aleatoriamente asignados a FI, se analizó la covariable en el análisis multivariante; no objetivando ninguna influencia significativa en los resultados de las variables de estudio.

Algunos estudios muestran que el perfil lipídico podría influir sobre el estado general del sistema inmune. Concretamente, la hipercolesterolemia se ha relacionado con peor pronóstico de infecciones en modelos animales<sup>219</sup>. Con respecto al presente ensayo, no hubo diferencias significativas en los distintos parámetros. En el colectivo estudiado los valores basales medios de colesterol total estuvieron en torno al límite

superior de los valores de referencia (200 mg/dL). En este sentido, el 50% de los pacientes de ambos grupos superó el límite establecido como punto de corte.

Los valores de colesterol LDL-c medios también estuvieron en torno al límite considerado de riesgo general cardiovascular poblacional en nuestro ámbito<sup>220</sup>, y un preocupante 41,7% de los casos tuvo un aumento del riesgo (>130 mg/dL).

Los valores de referencia de colesterol HDL varían en función del género (>40 mg/dL en varones y >50 mg/dL en mujeres)<sup>220</sup>. En el caso de las cinco mujeres incluidas en el estudio sus valores de colesterol HDL estuvieron dentro de la normalidad. Globalmente incluyendo varones y mujeres, el 19,2 % de los casos presentó valores de colesterol HDL inferiores a los de referencia. Cabe destacar que en la bibliografía no se ha encontrado ningún estudio que haya relacionado dislipemia como factor pronóstico de complicaciones postoperatorias infecciosas ni de estancia hospitalaria.

En cuanto a las enzimas hepáticas no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. Todos los valores estuvieron alejados de los límites superiores de referencias excepto para en el caso de la enzima GGT, cuyos valores medios estuvieron en torno al límite superior. La enzima GGT está alterada en numerosas enfermedades hepáticas por lo que su valor es poco sensible. En nuestro medio el aumento discreto aislado de los valores de GGT tiene relación con consumo moderado de alcohol en las 3-4 semanas previas al análisis<sup>221</sup> y quizás sea esa la causa de ese resultado.

Por último, es importante señalar que no hubo diferencias significativas entre los marcadores bioquímicos nutricionales como son la albúmina, prealbúmina, y proteína ligada al retinol en función de los grupos estudiados. Los valores de dichos marcadores estuvieron dentro de los valores de referencia del laboratorio y alejados del nivel inferior, a partir del cual se considera que existe una depleción leve (**ver cuadro 5 en apartado Introducción**). Están en concordancia con los valores obtenidos en la Valoración Global Subjetiva mencionada anteriormente.

Teniendo en cuenta lo anterior, se puede concluir que al inicio del ensayo clínico, el diseño del estudio ha conseguido que ambos grupos fueran homogéneos de cara a poder obtener comparaciones en las variables de estudio.

### 3. ADHESIÓN AL TRATAMIENTO Y TOLERANCIA DE LA FÓRMULA POLIMÉRICA CONSUMIDA

La adhesión al tratamiento con fórmulas de suplementación oral, como en cualquier otra intervención sanitaria, es de vital importancia para conseguir los potenciales beneficios de las mismas. En un reciente meta-análisis se ha definido la adhesión al tratamiento con fórmulas de suplementación oral como el porcentaje de envases consumidos sobre el total de la prescripción<sup>222</sup>. En este análisis se reporta una adhesión general global al consumo de las fórmulas de suplementación oral de aproximadamente un 78%. En más de los 2/3 de los 46 estudios incluidos en el meta-análisis la adherencia fue mayor al 75%.

En consonancia con lo anterior hay que apuntar que, en la población del presente estudio, la adhesión al tratamiento pautado, fue bastante adecuada (92,35% en FI frente a 89,65% en FC). Hay que recordar que los pacientes que no consumieron al menos el 75 % de las formulas poliméricas suministradas fueron excluidos del estudio por ser uno de los criterios de retirada del ensayo clínico. Si contamos con los pacientes que no cumplieron con la pauta de consumo (10,52 %), la adhesión se reduce a un 82 % en FI frente al 85% en FC. Cabe mencionar que los pacientes que no cumplieron con la ingesta mínima exigida no comunicaron ninguna reacción adversa grave que justificara la omisión de su consumo.

Este elevado grado de adhesión al tratamiento nutricional es comparable al de algunos tratamientos farmacológicos de enfermedades crónicas<sup>223,224</sup>. Hubbard et al<sup>222</sup> apunta en su meta-análisis varias posibles causas a esta elevada adhesión que podrían coexistir en nuestro estudio. Por un lado, las fórmulas orales son fáciles de usar y no requieren de ningún tipo de preparación. El hecho de ser líquidas podría ayudar en el caso de una mala dentición, además de tener menor efecto saciante, lo que podría ayudar a que no disminuyera la ingesta del resto de la dieta<sup>225,226</sup>. De hecho, coincidiendo con este meta-análisis sobre la adhesión, el consumo de los suplementos orales de ambos tratamientos tuvo como consecuencia el aumento de la ingesta energética total de la población de estudio.

Cabe destacar que la buena adherencia al tratamiento del estudio se deba principalmente a *las condiciones de ensayo clínico*. Es decir, es posible que exista un *efecto ensayo clínico* por el cual los pacientes toman mayor conciencia de la importancia de todo lo relacionado con su patología y que su comportamiento se vea influenciado por las medidas extraordinarias de los profesionales sanitarios cuando se



realiza un ensayo clínico. Esto podría sobreestimar la adhesión al tratamiento en condiciones normales.

Por todo ello es imprescindible un adecuado consejo terapéutico asociado a la prescripción de las fórmulas inmunomoduladoras. Se debe hacer hincapié sobre la importancia de su consumo como parte de la estrategia terapéutica, explicando el potencial beneficio que supone en su proceso patológico de base. En este sentido, una buena estrategia es la de asociar su consumo al de los medicamentos. Van der Berg et al<sup>224</sup> estudiaron el posible beneficio de esta asociación. Tras finalizar el ensayo clínico estos investigadores encontraron que se obtenía una mejora de la adhesión al consumo de suplementos orales cuando se llevaba a cabo esta estrategia. Esta acción se puede aplicar perfectamente al empleo las fórmulas con características inmunomoduladoras para aumentar su consumo en la práctica clínica habitual.

Un factor clave que influye en la adhesión al consumo de la suplementación oral es la palatabilidad. A falta de una escala validada para su valoración se ha utilizado una escala subjetiva de 0-5 puntos. Esta escala varía entre 0: no me gusta nada y 5: me gusta su sabor y lo tomaré sin ningún problema. Su principal objetivo es proporcionar una referencia acerca de si el sabor de las fórmulas inmunomoduladores son organolépticamente adecuadas. Dicha escala proporciona una valoración subjetiva del grado de satisfacción que presentaron los pacientes tras el consumo habitual de las fórmulas inmunomoduladora y sobre el posible efecto sobre la adhesión al tratamiento. En este sentido, es posible observar que no hubo diferencias significativas entre tratamiento y que el resultado de la palatabilidad de ambas fórmulas fue satisfactoria ya que la puntuación obtenida tras su consumo fue en torno a 4 sobre 5 **(Tabla 7)**.

En cuanto a la tolerancia de las fórmulas inmunomoduladoras cabe destacar que aproximadamente un tercio de los pacientes de cada grupo manifestó la presencia de síntomas digestivos leves durante los 10 días de intervención con el suplemento, sin que existieran diferencias significativas entre los grupos de tratamiento **(Tabla 7)**. Si bien estos síntomas fueron asociados al consumo de los suplementos orales es importante considerar que existe una limitación a la hora de asociar directamente su consumo con el síntoma adverso leve (plenitud, acidez, meteorismo..., etc.) ya que dichos síntomas son altamente prevalentes en la población general y podrían estar influenciados por la dieta de cada paciente. Aun así, la tolerancia tanto de la FC, como de la FI ha sido adecuada.

## 4. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN TRAS EL CONSUMO DE LA FÓRMULA POLIMÉRICA

### 4.1 Parámetros relacionados con la dieta.

El registro del consumo de alimentos sirve para la estimación de la energía y nutrientes de los pacientes durante el periodo de intervención. A la energía y nutrientes suministrados por la dieta habitual se ha añadido la proporcionada por el consumo de la fórmula polimérica asignada.

El incremento de la ingesta energética con respecto al gasto energético total observado en ambos grupos de tratamiento podría estar relacionado con la adecuada adhesión al tratamiento y confirmar los resultados encontrados sobre la percepción subjetiva. En ella los pacientes declararon la ausencia de cambios en su dieta habitual. Es decir, los pacientes no refieren haber realizado cambios importantes en su alimentación como consecuencia del consumo del suplemento oral y no relacionan su consumo con un aumento del aporte energético (**Tabla 7**).

En este sentido, diversos estudios poblacionales de corte nutricional, han utilizado el método del agua doblemente marcada para cuantificar el gasto energético total (GET) para intentar validar los registros de consumos de alimentos. El uso del método del agua doblemente marcada para evaluar el GET es un procedimiento con un coste elevado y su uso no está generalizado para los estudios nutricionales, siendo la ecuación del cálculo del GET una aproximación válida.

Dichos estudios han puesto de manifiesto que puede existir una infravaloración de la ingesta energética obtenida a través del registro del consumo de alimentos de 24 o 72 horas, ya que podría existir un desfase de las calorías ingeridas con respecto al GET exacto (se producía un aumento del peso corporal no previsto)<sup>227-229</sup>. En el presente estudio no parece haberse producido ese fenómeno, puesto que la ingesta declarada fue claramente mayor que el GET calculado, aunque no es posible asegurarlo sin el cálculo experimental exacto del GET. En cualquier caso no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento, por lo que de haberse producido, no tendría efecto en las variables del presente estudio.

En un estudio reciente se puso de manifiesto que existen factores predictivos que condicionan una mayor infravaloración energética. Dentro de estos factores destacan el consumo de tabaco, hábitos alimentarios irregulares y un perfil socioeconómico y cultural bajo<sup>228</sup>. Todos estos factores son muy frecuentes en los pacientes de CEC Y C.

En el presente estudio, el incremento porcentual observado en la ingesta energética con respecto al GET durante el estudio no llevó asociado un cambio de peso significativo para ninguno de los grupos de tratamiento. Esto es probablemente debido a que el excedente energético que las fórmulas inmunomoduladoras pudieran haber estado proporcionando a la dieta habitual, ocurrió durante un corto periodo de tiempo (10 días) lo que ha evitado cambios evidentes en el peso corporal. En cualquier caso es importante señalar que el porcentaje de variación entre la ingesta y el GET fue similar en ambos grupos de tratamiento.

En cuanto al análisis de la ingesta de macronutrientes, es posible observar que, durante el periodo de intervención no hubo diferencias significativas entre ambos grupos (**Tabla 8**). En este sentido, la ingesta media de proteínas de la dieta ha sido superior a la recomendada para población general española. De hecho, el porcentaje de las proteínas aportadas a la dieta total de FI (18,16 %) y de FC (18,92 %) fueron superiores a la proporción recomendada para la población Española (en torno al 10-15 % del total de calorías ingeridas)<sup>230</sup>. También fue superior al porcentaje aconsejado y publicado por la European Food Safety Authority (EFSA) en 2012 y actualizados en 2015<sup>231</sup>. Si lo comparamos con otros organismos como el propuesto por la institución de referencia en Estados Unidos, el Instituto de Medicina, el porcentaje proteico estarían dentro del amplio intervalo propuesto (10-35% de la ingesta energética total consumida)<sup>232</sup>.

Si bien el consumo de proteínas se encuentra por encima de la recomendación para población general es importante señalar que se trata de un colectivo afectado por un tumor. Durante el proceso tumoral las necesidades de proteínas se ven incrementadas debido a cambios metabólicos. Si la masa magra esta conservada, la recomendaciones proteicas en estos pacientes son de 1-1,5 g/kg/día<sup>97</sup>, aunque en la última guía clínica europea de referencia, se apunta que es necesaria investigar el posible beneficio de suplementaciones para llegar a 2 g/kg/día, en ausencia de insuficiencia renal<sup>97</sup>. Teniendo esto en consideración, es posible observar que ambos grupos de tratamiento cubren sin excederse el consumo diario proteico.

Además del efecto modulador sobre el sistema inmune de los inmunonutrientes previamente comentado, aumentar la ingesta de proteínas en el periodo preoperatorio es otro de los pilares sobre el que se asienta el concepto de empleo fórmula inmunomoduladora preoperatoria, de tal modo que el organismo se

pueda preparar para el periodo de depleción de nutrientes que va a suponer la cirugía<sup>94</sup>.

La arginina es un aminoácido semiesencial que se convierte en esencial durante las fases de crecimiento y en situaciones hipermetabólicas, como ocurre en el periodo postoperatorio. Esto se une al efecto modulador sobre las células efectoras del sistema inmune por los mecanismos previamente comentados en el apartado Introducción. En este sentido, se ha observado que existió un consumo significativamente mayor de arginina en aquellos pacientes pertenecientes al grupo FC comparándolo con los de la FI (**Tabla 8**). Ello podría ser debido a la diferencia de concentración de este micronutriente entre ambas fórmulas poliméricas (**Ver Cuadro 7**). La suplementación con arginina es una de las bases conceptuales de la inmunonutrición perioperatoria<sup>94</sup>. Existe controversia en la literatura científica acerca de la dosis óptima en relación con los beneficios clínicos y posibles efectos adversos en el campo de la inmunonutrición. Estos serán abordados en extensión en el apartado relacionado con los resultados clínicos. Sin embargo, es importante señalar que si bien no existe un nivel de ingesta recomendada (IR) de arginina en población general al no ser aminoácido esencial estricto<sup>232</sup>.

Si bien en líneas generales el aporte de macronutrientes no varía con respecto a la de una persona sana, los estudios que abordan el aprovechamiento metabólico de los sustratos en los pacientes con cáncer abogan por un mayor aporte energético aportado por los lípidos con respecto a los carbohidratos, en aquellos pacientes que ya están perdiendo peso por el proceso tumoral de base<sup>97</sup>. El aporte mínimo de lípidos recomendable es de al menos del 15 % de la energía consumida con el fin de asegurar el aporte de los ácidos grasos esenciales. En general, con una actividad física moderada el nivel recomendable de este aporte va desde un 30% de la ingesta energética, hasta un 35% en caso de actividad intensa<sup>232</sup>. Estos valores se encuentran por encima de los umbrales citados y concuerdan con estudios poblacionales recientes en España en los que se ha objetivado un exceso de consumo de grasas en la dieta<sup>230</sup>.

No se ha establecido aun el ratio óptimo de ingesta de lípidos y carbohidratos en pacientes oncológicos, pero sí se han hecho recomendaciones teóricas a partir de argumentos fisiopatológicos<sup>97</sup>. A lo largo del proceso tumoral se produce cierta resistencia a la insulina, lo que hace que la metabolización de la glucosa en el músculo esquelético está reducida, mientras que la capacidad de metabolización de los lípidos se mantiene o incluso se aumenta<sup>233</sup>. Por ello, el incremento de la proporción de

ingesta de lípidos en pacientes oncológicos en detrimento de carbohidratos podría ser beneficioso en pacientes oncológicos<sup>97</sup>.

Más allá del porcentaje total de ingesta de lípidos, en los últimos años se han publicado estudios sobre la utilidad de primar en la ingesta de pacientes oncológicos, los ácidos grasos poli-insaturados (PUFA por su sigla en inglés Poly-Unsaturated Fatty Acids) sobre las grasas saturadas; y dentro de los PUFA, aumentar la ingesta de ácidos grasos  $\omega$ -3, aunque no se tenga intención de utilizarlos como inmunonutrientes<sup>97</sup>.

Los PUFA son ácidos grasos que poseen más de un doble enlace entre sus carbonos. Se dividen en la serie de PUFA  $\omega$ -3 y los PUFA  $\omega$ -6. Los PUFA tienen un papel muy importante en la homeostasis de diferentes funciones celulares, y para la que es muy importante, que haya una correcta proporción en el organismo con respecto al resto de ácidos grasos. Entre los PUFA se encuentran los ácidos grasos esenciales linoleico (AL, 18:2  $\omega$ 6) y linolénico (AAL, 18:3  $\omega$ 6)

En este sentido cabe apuntar que no hubo diferencias significativas en el consumo diario de ácidos grasos poli-insaturados entre los grupos de tratamiento estudiados (**Tabla 8**). Como resultado del consumo de la suplementación con las fórmulas inmunomoduladoras (suplementada específicamente con ácidos grasos  $\omega$ -3), el consumo de ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 en la dieta de los pacientes ( $4,49 \pm 0,52$  g/día en FI y  $4,09 \pm 0,53$  g/día en FC) superó ampliamente objetivos nutricionales para población española (1-2% de las grasas totales)<sup>234</sup> ya que en el presente estudio supusieron en torno al 4%. También se sobrepasó la ingesta recomendada de la guía Instituto de Medicina Americano (1,6 g/día en hombres adultos 1,1g/día en mujeres adultas)<sup>232</sup>. Dichas recomendaciones se basan en estudios que demuestran que el consumo de ácido graso poliinsaturados  $\omega$  -3 está relacionado con un efecto protector frente a enfermedades cardiovasculares.

En cuanto a los diferentes subtipos de ácidos grasos  $\omega$ -3, están los ácidos grasos de cadena larga DHA y EPA (habitualmente en una proporción del 10% del total de  $\omega$ -3) que son los más avalados en la literatura como más beneficiosos. En las últimas guías nutricionales para población española se recomienda aumentar su ingesta (500-1000 mg/día) con respecto a otras grasas, mediante el consumo frecuente de pescado azul<sup>234</sup>.

Además de la ingesta recomendable de ácidos grasos  $\omega$ -3 en los últimos años se ha puesto especial énfasis en el ratio deseable de consumo de ácido grasos

poliinsaturados  $\omega$ -6, entre los que se encuentra el ácido graso esencial linoleico. El ácido linoleico se caracteriza desde el punto de vista químico porque presenta dos dobles enlaces. Está muy presente en diversos aceites vegetales como el de girasol, maíz, soja, etc. y algunos frutos secos.

La dieta occidental moderna se caracteriza por un exceso relativo de consumo de ácidos grasos  $\omega$ -6, además de un exceso de grasas saturadas y ácidos grasos trans, todo ello provocado por un exceso de consumo de alimentos grasos cárnicos y ciertos aceites vegetales<sup>235</sup>. El ratio resultante de ingesta de  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 de dichas dietas puede llegar a ser de 30:1<sup>235,236</sup>. Algunos autores teorizan que dicho ratio en la sociedad humana paleolítica podría estar en torno a 1 debido a las particularidades de su dieta. Esto podría haber provocado una disfunción adaptativa ya que en tan poco tiempo los mecanismos de presión selectiva genética no pueden provocar cambios adaptativos<sup>235,237</sup>. De hecho numerosos estudios relacionan un elevado ratio de  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 con diversas enfermedades relacionadas con eventos inflamatorios como aterosclerosis, artritis reumatoide o asma. El ratio  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 deseable debería tener una proporción de 1.<sup>235,237-239</sup>

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado un efecto protector de un ratio  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 bajo frente a diferentes tumores como el colorectal, endometrio y mama; y ha sido recientemente cuando se ha descubierto la misma diana molecular relacionada con esta asociación (supresión del complejo rapamicina 1 y 2, mTORC1 y 2)<sup>240-242</sup>. En relación al CEC y C, se ha publicado recientemente un estudio con un modelo animal de cáncer oral, en el que también se vio un efecto protector en el grupo con ratio  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 bajo<sup>243</sup>.

En cuanto a los resultados del presente ensayo clínico, el ratio  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 de ingesta encontrado estuvo en torno a 3. Es decir, pese a la adecuada proporción de  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 aportada por las fórmulas, la dieta de los pacientes ha seguido aportando una mayor proporción de ácidos grasos  $\omega$ -6, lo que hace que siga existiendo un desequilibrio entre estos dos nutrientes alejándose de lo deseable.

Con respecto a los hidratos de carbono de la dieta, tampoco hubo diferencias significativas intergrupo en global, con un aporte aproximado del 40 % al total de calorías ingeridas. Dicho valor está por debajo del valor de ingesta diaria recomendada (45-65 % de la ingesta energética total)<sup>232</sup> y por debajo del nivel objetivo para población española (50% de la ingesta energética total)<sup>234</sup>. La dieta general de los pacientes presentó un alto consumo de proteínas y grasas en detrimento de los

hidratos de carbono. En este punto cabe destacar que uno de los puntos donde más difiere la composición de ambas fórmulas poliméricas de estudio es en el tipo de hidratos de carbono de su composición (**Ver Cuadro 7**). El contenido en azúcares simples fue 10 veces mayor en la FC que en la FI. En su lugar, en la FI predominan maltodextrinas resistentes y no presenta sacarosa, lactosa ni fructosa. Las maltodextrinas resistentes son un tipo de maltodextrinas (polímeros de subunidades de glucosa que se obtienen a partir de la hidrólisis del almidón) que han sido modificadas para ser más resistentes a la hidrólisis. Sus enlaces dificultan la acción de la amilasa, para así producirse una liberación más lenta de las moléculas de glucosa. La sustitución de la fructosa y sacarosa por estas sustancias en las fórmulas de nutrición artificial permite un mejor control glucémico en los pacientes diabéticos<sup>244</sup>.

El valor de ingesta diaria de fibra recomendado para el segmento de edad de los pacientes del presente estudio es de 30 g/día en varones y 25 g/día en mujeres<sup>232,234</sup>. No hubo diferencias significativas intergrupo en el consumo de fibra de la muestra de estudio y, atendiendo a los valores mencionados, la media de la población fue inferior al recomendado ( $24,77 \pm 7,81$  g/día). Hay que señalar que la proporción de fibras suministrado por las fórmulas consumidas ha sido diferente. Por un lado en FC la totalidad de la fibra presente es hidrosoluble (goma guar hidrolizada) mientras que hasta un 20 % de la fibra presente en la FI es fibra insoluble (celulosa no fermentable). Este dato es importante destacarlo, ya que recientemente se ha visto que la fibra insoluble no fermentable tiene un efecto protector en un modelo animal de sepsis, mediado a una reducción del estrés metabólico a nivel intestinal que produce secundariamente una menor concentración de citocinas proinflamatorias, menor infiltrado de neutrófilos en los pulmones y menor grado de inflamación hepática<sup>245</sup>.

El alcohol es un factor de riesgo nutricional para el desarrollo de numerosos tipos de cánceres, especialmente para el CEC y C. Como se ha comentado en el apartado Introducción, junto con el tabaco, son los principales agentes causales del CEC y C, en ausencia de implicación del virus HPV. Su metabolito, el acetaldehído, es uno de los principales candidatos causantes de su carcinogénesis asociada<sup>246</sup>. Con respecto al consumo de alcohol en la población de estudio, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos estudio (**Tabla 8**). En los últimos años, numerosos estudios epidemiológicos relacionaron el consumo moderado de alcohol con un potencial beneficio en mortalidad cardiovascular (en prevención primaria y

secundaria). Con el fin de estudiar los consumos de alcohol, se ha estandarizado la medida Unidad de Bebida Estándar, que equivale a 10 g de alcohol puro. Dicha medida se corresponde con una tercio de litro de cerveza aproximadamente, una copa pequeña de vino de unos 60 ml o una consumición pequeña de unos 30 ml de destilado de 40°<sup>247</sup>.

En un reciente meta-análisis el beneficio máximo en morbilidad y mortalidad cardiovascular está establecido en 1 unidad de alcohol diaria en mujeres y entre 1-2 unidades en varones; mientras que dosis superiores producirían un efecto deletéreo<sup>248</sup>. Los mecanismos moleculares por los cuales se producen este efecto son todavía objeto de debate, entre los que se encuentra un efecto vasodilatador coronario con aumento de flujo, menor aterotrombosis y cambio en el perfil de colesterol HDL/LDL<sup>248,249</sup>. Existe cierta controversia en este tema. Numerosos autores se muestran escépticos ante las conclusiones de estos estudios observacionales en población occidental, que no se han mantenido en estudios de otras etnias como china o india<sup>250-252</sup>.

En los últimos años, se ha puesto la lupa en ciertos algunos compuestos polifenólicos, presentes en bebidas alcohólicas fermentadas. Más concretamente, estudios preclínicos, han identificado a uno de ellos, el resveratrol, como sustancia quimiopreventiva de diferentes tipos de cáncer (incluido el CEC Y C). Este efecto iría mediado por su acción antiinflamatoria y antioxidante, lo que inhibe diferentes dianas moleculares claves en la carcinogénesis o dianas “gatillo”<sup>253</sup>. El hecho de que el resveratrol esté presente en grandes cantidades en el vino tinto (ya que para su fabricación no se retira la piel de la uva, donde se encuentra en grandes cantidades) no implica que haya que hacer recomendaciones en torno a un consumo beneficioso de este tipo de bebidas<sup>254</sup>. Primero, por las limitaciones en relación a la biodisponibilidad del resveratrol en humanos, de los recientes estudios clínicos que se han puesto en marcha<sup>255</sup>. Y además, porque el resveratrol está presente, incluso en mayor proporción, en uvas frescas y en el mosto.

En cualquier caso debido a los probados riesgos para la salud del consumo excesivo de alcohol en relación a cáncer, ACVA, trastornos hepáticos, trastornos de conducta, enfermedades cardíacas (miocardiopatía dilatada, arritmias) parece razonable no recomendar ninguna dosis de alcohol, con el fin de evitar disminuir la consciencia de riesgo sobre el alcohol, hasta que no haya más datos de morbilidad global (y no sólo cardiovascular)<sup>248,256</sup>.



Por ello, es importante señalar que no hay ningún valor aceptado como cantidad mínima de alcohol diaria recomendada<sup>232</sup>. De consumir alcohol, lo ideal es que sea el mínimo posible<sup>256</sup> y no superar los 20 g de alcohol en varones (2 unidades de bebida estándar) y 10 g en mujeres (1 unidad de bebida estándar)<sup>234,257</sup>.

Los pacientes del presente estudio declararon un consumo de alcohol cercano a la unidad de bebida estándar (10 g) con lo que se puede catalogar de consumo moderado de alcohol<sup>248</sup>. No obstante, es preciso reseñar la posible infravaloración que se puede producir en la recogida de los diarios de ingesta calórica.

La capacidad antioxidante total representa una medida directa de la compleja red de antioxidantes no enzimáticos que tiene en cuenta, no solo el efecto antioxidante de cada uno de las posibles sustancias implicadas, sino también las interacciones sinérgicas de las moléculas redox presentes en la matriz testada, ya sean extractos, fluidos o tejidos biológicos<sup>168</sup>. La capacidad antioxidante total se mide en moles o milimoles de radicales libres neutralizados por unidad de volumen de muestra<sup>258</sup>.

Diferentes estudios en humanos han encontrado que la dieta es capaz de modular la capacidad antioxidante del plasma debido a la presencia de alimentos ricos en antioxidantes naturales como el ácido ascórbico, glutatión, prolina, ácidos fenólicos, flavonoides (polifenoles) etc.; y metabolitos secundarios de elevado peso molecular<sup>168</sup>. El ORAC *oxygen radical absorbance capacity* (en español Capacidad de absorción de radicales de oxígeno, CARO) y el FRAP (en español Capacidad de reducción férrica del plasma) son métodos de medición de la capacidad antioxidante de muestras biológicas *in vitro*<sup>259,260</sup>. Estos métodos también sirven para cuantificar el poder antioxidante de los alimentos o Capacidad Total de Antioxidantes de la Dieta, asignándoles un valor en función del contenido de compuestos antioxidantes presentes.

En los últimos años se ha recopilado gran información científica acerca del equilibrio del sistema biológico redox en las plantas y su defensa frente a los radicales libres<sup>261</sup>. La investigación en ensayos *in vitro* con antioxidantes naturales han tenidos resultados prometedores en el campo de la prevención del cáncer y en la modulación del sistema inmune, mediado por la disminución del efecto deletéreo de los radicales libres producidos en el metabolismo oxidativo, sobre dianas específicas moleculares de la carcinogénesis y de la inflamación<sup>261</sup>. Éste, sin embargo, es todavía un campo de investigación poco explorado, ya que existen todavía pocos estudios *in vivo* que

ayuden a establecer claramente el efecto de estos antioxidantes naturales de manera selectiva, teniendo en cuenta el fenómeno de la absorción y biodisponibilidad sistémica de dichos antioxidantes. Algunos autores advierten que es pronto para sacar conclusiones ya que no existe todavía una evidencia robusta en la investigación traslacional<sup>262</sup>, e incluso se han declarado efectos adversos como es el caso de un ensayo clínico reciente de quimioprevención de cáncer de próstata con vitamina E y selenio<sup>263</sup>.

Con respecto a inmunonutrición preoperatoria y antioxidantes, Nagata et al.<sup>264</sup> llevaron a cabo un ensayo de inmunomodulación preoperatoria en trasplante hepático, y observaron que se producía una disminución de los parámetros biológicos de inflamación con el empleo de una fórmula polimérica enriquecida con antioxidantes (polifenoles, vitamina E y zinc) vs una fórmula sin antioxidantes utilizada como control. Sin embargo, también es importante señalar que no se tradujeron en diferencias significativas de ninguno de los parámetros clínicos valorados<sup>264</sup>.

En este sentido, es importante señalar que la capacidad antioxidante de la dieta ha sido inversamente relacionada en estudios de cohortes con el riesgo de cáncer<sup>265-271</sup>, accidentes cardiovasculares<sup>272,273</sup>, infarto de miocardio<sup>273</sup> y la insuficiencia cardíaca<sup>274</sup>, entre otros. Agudo et al.<sup>275</sup> en su estudio, comunicaron que la capacidad antioxidante total de la dieta modificada con frutas y verduras estaba inversamente relacionado con la tasa de mortalidad global en la Cohorte Española de Investigación Prospectiva Europea sobre el Cáncer (EPIC).

En el presente estudio, la capacidad antioxidante de la dieta medida a través de los métodos de FRAP y ORAC, no ha presentado cambios significativos en función del consumo de la fórmula polimérica consumida (**Tabla 8**).

Si bien no se trata de la capacidad antioxidante de la dieta Wesolowski et al.<sup>276</sup>, estudiaron mediante el método el método ORAC la saliva de pacientes diagnosticados de CEC y C sin tratar vs controles sanos. Sorprendentemente, estos autores encontraron que existía una mayor capacidad antioxidante en la saliva de los pacientes oncológicos. En dicho estudio se sugería que podría deberse a un mecanismo compensatorio en respuesta al elevado estrés oxidativo relacionado con tumor. En este sentido, futuras investigaciones podrían ir encaminadas a estudiar esta respuesta y las posibles interacciones que pudieran ocurrir con suplementos adicionales de antioxidantes exógenos.

Resumiendo, y en términos generales, las características de la dieta de los pacientes incluidos en el estudio no han mostrado diferencias significativas intergrupo **(Tabla 8)**. La dieta de la población se encontró desequilibrada, caracterizándose por un elevado consumo de proteínas y grasas en detrimento de los hidratos de carbono. Se confirmó una mayor ingesta en FC de arginina debido, muy probablemente, al diferente contenido de este aminoácido en esta fórmula. Por último, los pacientes del estudio no declararon un consumo diario excesivo de alcohol.

#### 4.2 Estado nutricional y funcionalidad

Tras diez días del consumo regular de los suplementos orales se ha observado que el estado nutricional medido mediante la valoración global subjetiva, no ha registrado cambios significativos en relación a la intervención evaluada. Sin embargo, mientras que con el consumo de la FC el porcentaje de pacientes con desnutrición leve o en riesgo permaneció estable, en aquellos que consumieron la FI el porcentaje de pacientes con adecuado estado nutricional aumentó. De hecho, del 17,6% de los pacientes que al inicio de estudio presentaban una desnutrición leve o se encontraban en riesgo de sufrirla, un 12 % mejoraron su estado nutricional tras diez días de consumo, mientras que solo un 5,6% permanecieron en riesgo **(Tabla 8)**.

La capacidad funcional tampoco ha sufrido cambios tras diez días de consumo con las fórmulas poliméricas **(Tabla 9)**. Teniendo en cuenta el tiempo de intervención de este estudio, era esperable que no hubiera cambios en cuanto a la fuerza de prensión de mano. Cabe recordar que la capacidad funcional de la población ha sido adecuada para el segmento de edad de los pacientes, por lo que quizás se explique que no se hayan observado variaciones significativas. Aun cuando la fuerza de prensión de la mano es un marcador precoz y muy sensible de alteración de función muscular y de malnutrición cuando se produce una situación de stress catabólico, hay que señalar que los pacientes todavía se encuentran en una situación prequirúrgica<sup>207</sup>.

Los parámetros antropométricos y de composición corporal de la población de estudio permanecieron estables desde su condición inicial y no mostraron diferencias significativas en función de la fórmula polimérica consumida durante los diez días preoperatorios **(Tabla 10)**. El corto periodo del consumo del suplemento oral es muy probablemente la razón por la cual no se han observado cambios en estos parámetros.

### 4.3 Parámetros leucocitarios y bioquímicos

Tras diez días de consumo del suplemento oral se ha podido observar que el recuento leucocitario, presentó únicamente un pequeño ascenso en el porcentaje de eosinófilos que se produjo al finalizar el consumo del producto. Al presentarse en ambos grupos de tratamiento no existieron diferencias intergrupo (**Tabla 11**). Es importante destacar que dicho aumento es discreto (alrededor del 1% de la fórmula total) y dentro de valores normales de referencia. Al revisar la bibliografía de estudios con inmunonutrición exclusivamente preoperatoria, no se ha encontrado ningún estudio que haya encontrado diferencias significativas basales en el recuento leucocitario antes de la cirugía (con respecto al nivel basal).

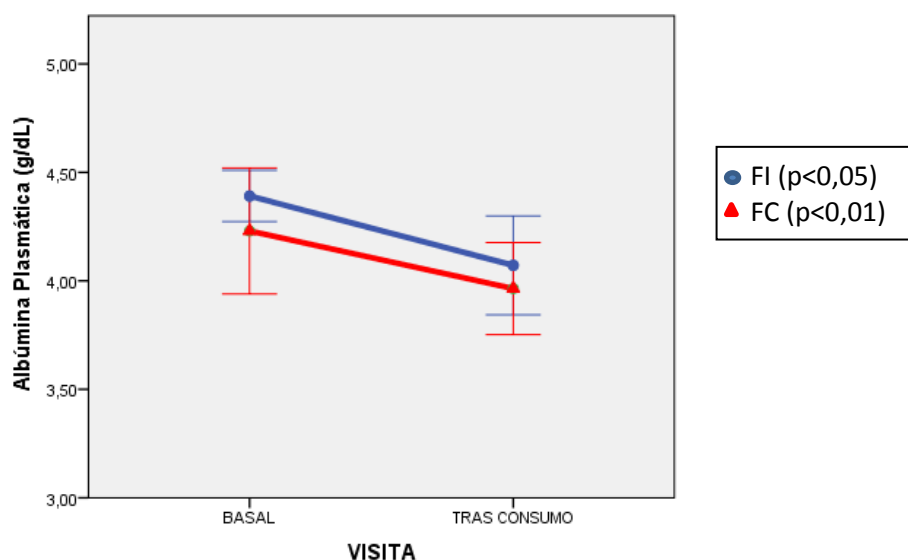
En relación a esto, Gunerhan et al <sup>277</sup> en su estudio de inmunonutrición preoperatoria en cáncer gastrointestinal se centró en los parámetros inmunológicos celulares como variables principales de estudio. Sin embargo, aun utilizando técnicas de inmunohistoquímica, no encontraron diferencias significativas en el recuento leucocitario global o en las subpoblaciones de linfocitos T respecto a los valores basales. Aun cuando el aumento del porcentaje de eosinófilos de la población es estadísticamente significativo, al encontrarse dentro de los parámetros de referencia, en este estadio del tratamiento antineoplásico carece de relevancia clínica.

Por otro lado, los parámetros bioquímicos permanecieron en su gran mayoría estables después de diez días del consumo regular de las fórmulas poliméricas. Sin embargo, los pacientes pertenecientes al FI mejoraron significativamente el perfil lipídico con respecto al inicio, mientras que los pacientes consumidores de la FC se vieron afectados por una reducción de las HDL. De hecho, se ha observado una diferencia intergrupo en la variación del nivel medio de colesterol LDL-c debido a la reducción significativa observada en FI (**Tabla 12**). En este sentido, no se ha encontrado ningún factor claro que justifique esta diferencia desde el punto de vista fisiológico. Uno de los posibles componentes de la fórmula que pueden modificar el perfil lipoproteico son los ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3<sup>278,279</sup>. En relación a ello, en algunos estudios se ha observado que la suplementación con ácidos grasos  $\omega$ -3 a largo plazo disminuyen los niveles de triglicéridos y producen muy leves ascensos de LDL-calculado<sup>280</sup>. Otros grupos que estudiaron por separado los ácidos grasos esenciales omega-3 DHA y EPA apuntaban al DHA de manera aislada, como responsable del ascenso secundario de LDL calculado<sup>281,282</sup>. En este sentido, cabe mencionar que la FI

contiene menos cantidad de DHA que de EPA lo que podría justificar la variación de las LDL con respecto a FC. Sin embargo, teniendo en cuenta el tiempo de intervención del consumo de las fórmulas utilizadas, este proceso es poco probable. Aunado a ello, el mecanismo de acción por el cual el DHA provocaría un aumento de las LDL es poco claro. Asimismo, los estudios que han observado estos cambios utilizan dosis terapéuticas a largo plazo con fines cardioprotectores. Serían necesarias futuras investigaciones con mayor número de pacientes para confirmar dicha diferencia, y en el caso de existir, sus posibles relaciones con los resultados clínicos que posteriormente se mencionarán.

Por otro lado, los niveles de albúmina, un marcador nutricional de vida media larga, tuvieron una reducción significativa en ambos grupos, tras diez días del consumo de ambas fórmulas, pero sin diferencias significativas intergrupo (**Gráfico 4**). La reducción de la albúmina plasmática encontrada podría indicar una ingesta inadecuada de proteínas previa al periodo de intervención. En cualquier caso, al producirse esta variación en ambos grupos de tratamiento, no parece que haya influido en las variables principales del presente estudio.

**GRÁFICO 4. EVOLUCIÓN DE ALBÚMINA PLASMÁTICA TRAS CONSUMO DE FÓRMULAS**



Datos expresados como media  $\pm$  Error Standard de la Media. Sin diferencias significativas intergrupo

Los valores tanto de la prealbúmina como la proteína ligada al retinol permanecieron estables. Estos dos marcadores bioquímicos sirven como marcadores bioquímicos nutricionales en el corto plazo. Esto contrasta con los resultados del estudio de inmunonutrición preoperatoria de Gunerhan et al.<sup>277</sup>. Los autores observaron un ascenso significativo del valor de prealbúmina plasmática, lo cual puede estar justificado debido a que en dicho estudio, la proporción de pacientes con desnutrición establecida y riesgo de desnutrición (grados B y C) fue muy superior a la del presente estudio (casi el 50% presentaron grado C). El relativo mejor estado nutricional de la población del presente estudio puede explicar que los marcadores nutricionales de corto plazo no hayan aumentado con la suplementación preoperatoria.

## 5. CARACTERÍSTICAS DE LA CIRUGÍA Y PARÁMETROS LEUCOCITARIOS Y BIOQUÍMICOS POSTQUIRÚRGICOS INMEDIATOS

### 5.1 Características de la cirugía.

Como se ha comentado previamente, la aleatorización de los pacientes se realizó de manera similar a otros grupos que estudiaron inmunonutrición en cabeza y cuello<sup>133</sup>; esto es, agrupando a los pacientes en función de la localización del tumor y la extensión TN del mismo.

La existencia de múltiples técnicas quirúrgicas diferentes en el área de cabeza y cuello, adaptadas a la especial complejidad anatómica y funcional determinó la imposibilidad para categorizar de manera adecuada en función de la técnica quirúrgica. Dicha limitación fue compartida por otros autores que estudiaron inmunonutrición en cabeza y cuello<sup>133,139,140,143,283-289</sup>. Quizás, un estudio multicéntrico con una gran muestra de pacientes, pudiera permitir añadir este nivel adicional de aleatorización con el fin de minimizar al máximo el riesgo de sesgos.

A pesar de ello, el análisis de distintos parámetros de la cirugía que se relacionan con factores de riesgo independientes de infección tras cirugía de CEC y C no reveló diferencias significativas que pudieran condicionar los resultados del estudio. Así, el análisis de la presencia o no, de comunicación durante la cirugía con la vía aerodigestiva (factor de riesgo de infección de sitio quirúrgico), no resultó en diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (**Tabla 13**).

La duración de la cirugía es un factor de riesgo independiente de infección postoperatoria, tanto de sitio quirúrgico como sistémica (pulmonar, urinaria, sepsis u otras)<sup>47,56,57</sup>. Esto es debido a que cuanto más larga sea la cirugía, más posible inóculo bacteriano puede entrar en contacto con los tejidos y durante más tiempo. Además implicará más riesgo de infección pulmonar asociado a la ventilación mecánica, y de ITU asociada a sondaje vesical. La duración de la cirugía para ambos grupos de tratamiento fue de  $6,65 \pm 3,05$  horas, sin que hubiera diferencias significativas en este parámetro. Lo mismo ocurre para el caso de la duración de estancia en la unidad de reanimación, en la que no hubo diferencias significativas intergrupo. El tiempo transcurrido en la Unidad de Reanimación se relaciona con la incidencia de neumonías postoperatorias de CEC y C posiblemente derivado de la necesidad de ventilación mecánica<sup>290</sup>. También se relaciona con bacteriemia<sup>291</sup>, en relación a procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos y con ITU asociados a sondaje<sup>65</sup>.

El análisis de las características basales de los pacientes ya expuesto, junto con el análisis de las características de la cirugía tras la aleatorización, hace que se pueda considerar ambos grupos comparables para evaluar las variables de estudio principales que se expondrán posteriormente.

## **5.2 Parámetros leucocitarios y bioquímicos en el postoperatorio inmediato.**

La inflamación es la respuesta inespecífica de los tejidos a la agresión local sobre los tejidos, como ocurre tras una cirugía. Esto produce una degranulación de los mastocitos y la activación directa del sistema del complemento, determinando la liberación/activación de mediadores de la inflamación (cascada de activación de prostaglandinas y sistema calicreína) que inducen vasodilatación de la zona, aumento de permeabilidad capilar a grandes moléculas defensivas y facilitación de la emigración de células con capacidad fagocítica (quimiotaxis). Los fagocitos circulantes (neutrófilos, monocitos, basófilos y eosinófilos), están modulados por mediadores de la inflamación y también por otros productos celulares como la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF), así como por péptidos y endotoxinas bacterianas. Una vez que llegan al foco de infección pueden adherirse a los microorganismos, fagocitarlos y digerirlos. Esto se traduce en un aumento de los leucocitos totales en el hemograma con aumento relativo de los neutrófilos (neutrofilia). Es preciso tener en cuenta que el recuento leucocitario en sangre es una aproximación al recuento total del organismo, ya que sólo el 31% de los neutrófilos y el 2% de los linfocitos son circulantes<sup>292</sup>

La fagocitosis se incrementa si el material está recubierto por ciertas proteínas plasmáticas llamadas opsoninas, que son básicamente anticuerpos (Ac) producidos por los linfocitos (células efectoras de la respuesta inmune específica), u otras proteínas de fase aguda. Estas proteínas (proteína C reactiva, fragmento activado del complemento C3 [C3b], fibronectina plasmática, interferones, etc.) son moléculas complejas que amplifican y modulan la respuesta inmune facilitando el desarrollo de mecanismos defensivos innatos y adaptativos.

Dependiendo de la intensidad del estímulo inflamatorio se pueden producir manifestaciones sistémicas. Se produce un ajuste en la composición de las proteínas plasmáticas, debido a modificaciones de su síntesis por los hepatocitos mediado por una compleja interacción de citocinas inflamatorias. Estos ajustes consisten en un aumento de la proteína C reactiva (PCR) (que funciona como opsonina de bacterias), 2-



macroglobulina y otras antiproteasas, el fibrinógeno y el amiloide sérico A, cuya función se desconoce, y una disminución de la albúmina y la transferrina<sup>293</sup>.

Como era de esperar debido al proceso inflamatorio que supone la cirugía, los valores del recuento leucocitario (valores en número absoluto y porcentaje de neutrófilos y linfocitos) variaron en ambos grupos de tratamiento y en la misma dirección. Dicha variación por lo tanto, no tuvo diferencias intergrupo (**Tabla 14**). Lo mismo ocurre con los marcadores bioquímicos de inflamación (PCR y fibrinógeno), en los que tampoco hubo diferencias entre ambos grupos de tratamiento.

Apoyándose en los hallazgos de las inmunonutrición en modelos animales, algunos autores han intentado estudiar los mecanismos moleculares, por los cuales se modula el sistema inmunitario. Aida et al. en su ensayo sobre inmunonutrición preoperatoria en pancreatectomía tampoco encontraron diferencias significativas en los marcadores convencionales bioquímicos de inflamación postoperatorios ni en los parámetros leucocitarios entre el grupo control y el que recibió la fórmula inmunomoduladora<sup>109</sup>.

Como se ha comentado previamente, la inmunonutrición preoperatoria con arginina y ácidos grasos  $\omega$ -3 actúa regulando el sistema de citocinas Thelper1/Thelper 2. Se ha demostrado que una agresión quirúrgica puede producir un desequilibrio al promoverse una mayor diferenciación hacia Th2 con una mayor producción de sus citocinas específicas (IL 4, IL5 e IL10), lo que condicionaría la respuesta inmune celular primaria. En ese caso la suplementación con inmunonutrición modularía dicha respuesta no beneficiosa y mantendría una cierta actividad de citocinas Th1. El grupo de Aida et al.<sup>109</sup> observó una mayor proporción de linfocitos Thelper1 y una mejor respuesta en los test funcionales linfocitarios en el grupo que recibió inmunonutrición preoperatoria, coincidiendo con una reducción de las infecciones postoperatorias (sin diferencias en el recuento leucocitario global). Esta modulación funcional de las células del sistema inmune y la ausencia de diferencias intergrupo cuantitativas en el recuento leucocitario y en los marcadores convencionales de inflamación (con respecto a los grupo control) coincide con los resultados en los estudios positivos de inmunonutrición en CEC y C<sup>139,140,143,186,284-289</sup>.

Por tanto, el beneficio clínico de las fórmulas inmunomoduladoras parece no tener traducción analítica en los marcadores inflamatorios convencionales del postoperatorio inmediato. La intensidad del cambio en los marcadores de inflamación podría tener más relación con la extensión o amplitud de los tejidos afectados por la

intervención quirúrgica. El hecho de que en el presente estudio no se hayan obtenido diferencias intergrupo en estos marcadores de inflamación justo después de la cirugía, podría ser indicativo de que globalmente, la agresión que supone la cirugía ha sido equivalente.

El perfil lipídico también se vio afectado por el proceso quirúrgico y todos los elementos que lo integran sufrieron cambios con respecto a los niveles preoperatorios ( $p < 0,01$ ) a excepción de los triglicéridos, y la fracción LDL en los pacientes pertenecientes al grupo FC (descendió pero no alcanzó la significación estadística). Las lipoproteínas más afectadas fueron las HDL, las cuales presentaron una disminución significativa con respecto a los valores preoperatorios en ambos grupos de tratamiento ( $p < 0,01$ ) y que la situaron por debajo de los valores normales de referencia ( $> 50$  mg/dL). En condiciones normales, la homeostasia lipídica depende del equilibrio entre los estímulos anabólicos (insulina) y los catabólicos (hormonas contrarreguladoras).

Tras una agresión quirúrgica se produce un estado catabólico que también afecta al metabolismo de los lípidos. Se observa un aumento o mantenimiento de los niveles circulantes de ácidos grasos libres y triglicéridos circulantes; que se debe a la estimulación de la síntesis hepática de apolipoproteínas y triglicéridos, como fuente de energía almacenada junto con un descenso de todas las lipoproteínas en el contexto de dicho estatus catabólico. Esta lipólisis acelerada, es promovida por la adrenalina, el glucagón y el cortisol<sup>294</sup>.

Otro signo del estatus catabólico tras la cirugía es el aumento de las transaminasas, como consecuencia de la inducción enzimática hepática a la que es sometido el hígado tras la agresión quirúrgica. Como cabía esperar los niveles de transaminasas postoperatorias aumentaron significativamente con respecto al preoperatorio con independencia de la fórmula polimérica consumida ( $p < 0,01$ ). Sus valores se situaron por encima de los valores de referencia de la población.

Con respecto al resto de los valores bioquímicos, llama la atención la tendencia a la baja del valor de albúmina plasmática en ambos grupos. Este resultado es probablemente debido a una ingesta inadecuada de proteínas en las semanas previas a la intervención quirúrgica, ya que el stress catabólico de la cirugía no sería suficiente por sí solo para bajar los niveles de albúmina. Hay que recordar que la albúmina tiene una vida media de un mes aproximadamente por lo que sus niveles

plasmáticos no reflejan cambios agudos. Otra posibilidad de la reducción de albúmina por debajo de los niveles de referencia postoperatorios es que podría estar condicionada por el estado de hidratación. De hecho, una de las limitaciones de su utilización de manera aislada es que un exceso de hidratación corporal con hemodilución, como el que puede ocurrir con la infusión intravenosa de líquidos durante la cirugía, puede infraestimar el contenido de albúmina plasmática<sup>77</sup>.

La bajada en ambos grupos de la prealbúmina, proteína fijadora del retinol y los niveles de colesterol reflejan claramente el status catabólico en el que se encuentran los pacientes intervenidos de cirugía mayor<sup>294</sup>. La prealbúmina y la proteína fijadora de retinol son sintetizadas en el hígado. La síntesis de éstas está disminuida ya que durante el status catabólico las rutas metabólicas están priorizadas hacia la obtención de energía a diferencia de lo que ocurre en la fase de anabolismo. El descenso de colesterol observado es signo de la lipólisis catabólica. En este sentido, el proceso quirúrgico afectó de manera similar a ambos grupos de tratamiento por lo que no hubo ninguna diferencia intergrupo (**Tabla 15**).

Debido a la ausencia de diferencias significativas en el análisis intergrupo de las variaciones entre los valores postoperatorios y preoperatorios, no es posible atribuir a ningún mecanismo relacionado con ellos las diferencias en los resultados clínicos que a continuación se analizarán.

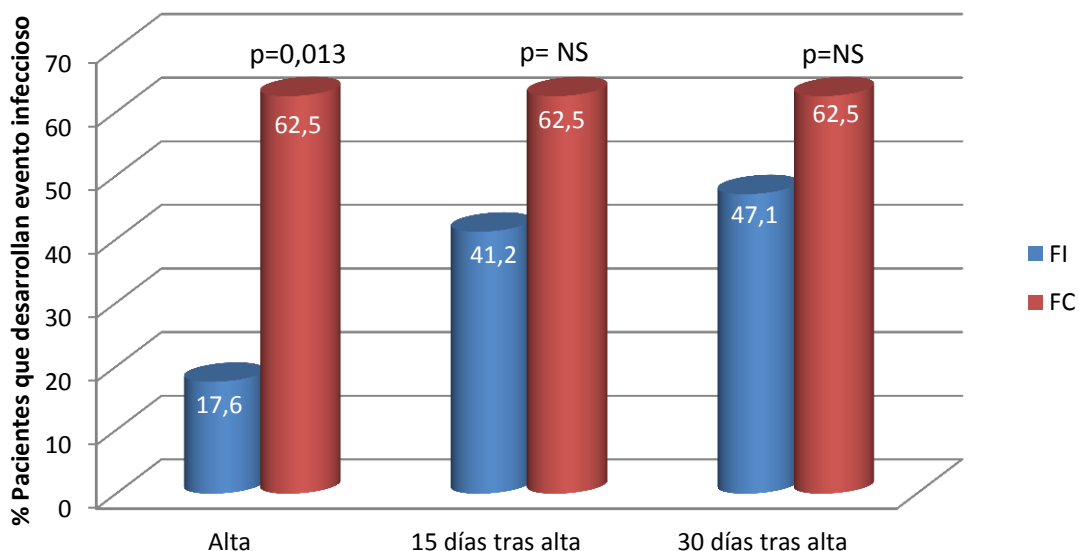
## 6. VARIABLES PRINCIPALES DE ESTUDIO Y EVOLUCIÓN DE PARÁMETROS RELACIONADOS TRAS LA CIRUGÍA.

### 6.1 Variables principales de estudio

Los resultados clínicos obtenidos sugieren que la nueva fórmula inmunomoduladora preoperatoria FI tiene un beneficio clínico con respecto a la fórmula control FC. La incidencia de infecciones acumulada (en adelante incidencia de infecciones) es la proporción de los pacientes que sufren algún evento infeccioso con respecto al global de los pacientes.

En este sentido el análisis de los resultados en relación con las infecciones sugiere que el consumo preoperatorio de la nueva fórmula FI reduce la incidencia de infecciones hospitalarias en pacientes intervenidos de CEC y C (17,6% en FI vs 62,5% en FC;  $p=0,013$ ), así como el número de eventos infecciosos durante el ingreso (0,18 en FI vs 1,19 en FC;  $p<0,035$ ). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en términos de incidencia de infecciones tras el alta hospitalaria a los 15 y 30 días (Gráfico 5).

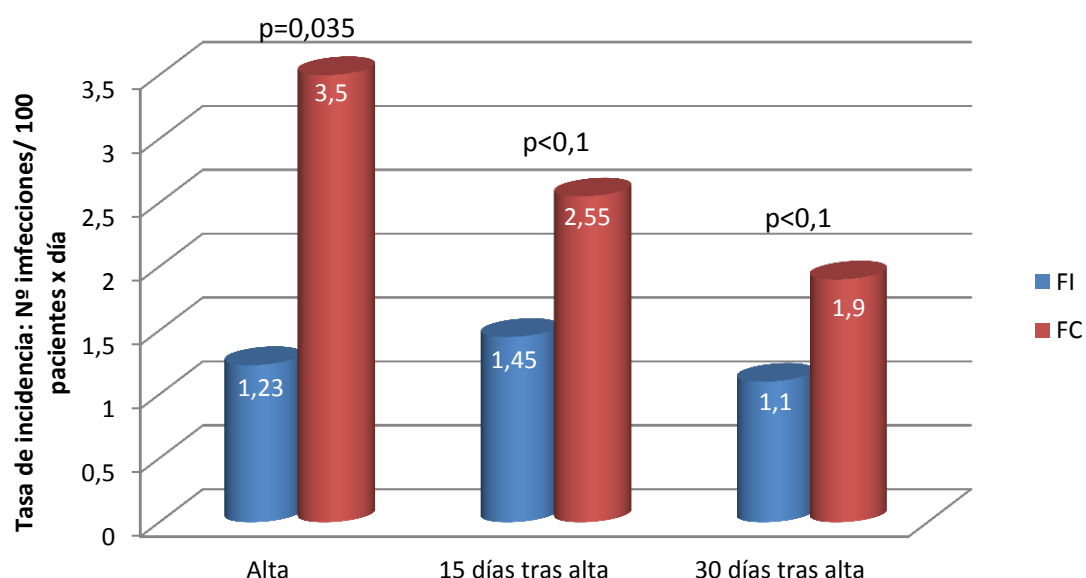
**Gráfico 5. Incidencia acumulada de infecciones**



En este sentido se ha observado que la tasa de incidencia de infecciones postoperatorias al alta, es decir, el número de infecciones desarrolladas por cada cien pacientes al día, fue significativamente inferior en aquellos pacientes que consumieron la FI que en aquellos que consumieron la FC (1,23 vs 3,5;  $p=0,035$ )(Tabla 20, Gráfico 6).

A pesar de que no hubo diferencias significativas en la tasa de infecciones a los 15 y 30 días tras alta hospitalaria ( $p < 0,1$ ), esta tendencia sí fue clínicamente relevante ya que el número de infecciones por cada 100 pacientes al día fue de casi el doble en el grupo consumidor de FC con respecto a aquellos de FI (**Gráfico 6**).

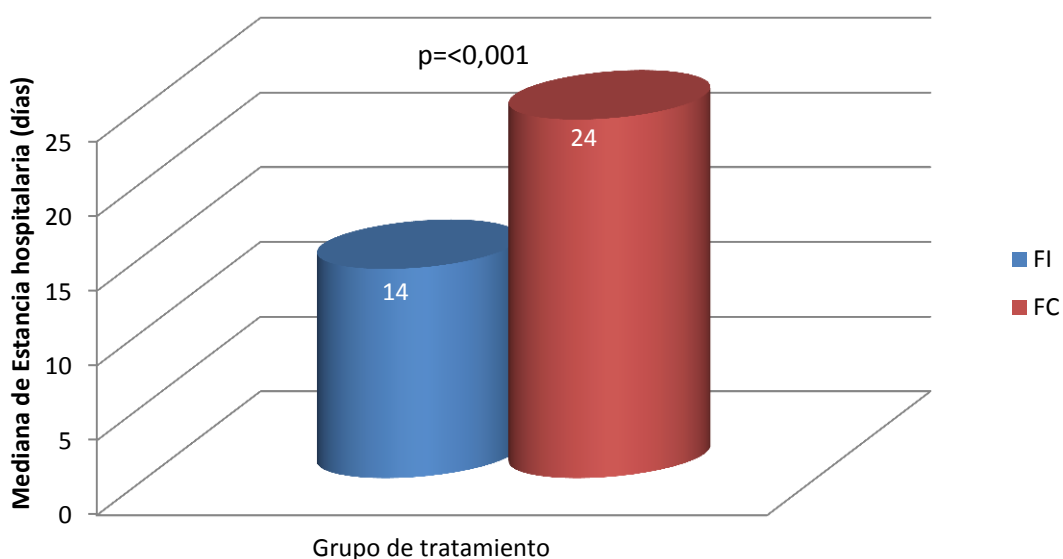
**Gráfico 6. Evolución de tasa de incidencia de infecciones**



El relativo pequeño tamaño muestral impidió estudiar por separado las infecciones del sitio quirúrgico y a distancia. No obstante, en muchos de los estudios que avalan la inmunonutrición perioperatoria, los beneficios a este respecto se han comunicado en términos globales<sup>109,145-147,152,162,187,188,289</sup>.

Cabe destacar que las infecciones postoperatorias del presente ensayo no son comparables con las comunicadas globalmente para la cirugía del CEC y C. Esto es debido a la introducción de los criterios de inclusión para controlar los posibles sesgos asociados a las infecciones, además de la gran heterogeneidad existente en las cirugías de CEC y C. Dicha heterogeneidad quizás explique la amplia horquilla de porcentaje de infecciones asociado al CEC y C de la bibliografía (10-45%)<sup>47,52-57</sup>.

Otro aspecto que apoya el beneficio clínico la nueva fórmula FI es la reducción observada en la mediana de estancia hospitalaria con respecto a FC (14 días [mínimo, 4; máximo, 41] vs 24 días [mínimo, 9; máximo, 120];  $p = 0.001$ ). Es decir, los pacientes que consumieron la FI tuvieron una menor duración de estancia hospitalaria (**Tabla 21. Gráfico 7**).

**Gráfico 7. Estancia hospitalaria**

De manera general, la mayor duración del alta hospitalaria se relaciona con procesos patológicos más complejos o con la presencia de complicaciones. Además está estrechamente relacionado con un mayor coste económico. En relación al CEC y C, en un estudio sobre la estancia hospitalaria y el cáncer epidermoide de laringe tratado con laringectomía total se relacionó la mayor estancia hospitalaria con duración de la cirugía, infección de la herida quirúrgica y/o fístula faringocutánea, complicaciones no infecciosas y la presencia de dependencia total para las actividades de la vida diaria<sup>295</sup>.

El número de eventos infecciosos ocurridos en el presente ensayo se correlacionó con los días de ingreso ( $r$ -Pearson=0,524,  $p<0,01$ ), por lo que probablemente la menor incidencia acumulada y tasa de incidencia de FI explique también que el grupo FI haya tenido menor estancia hospitalaria. Esta asociación entre infecciones postoperatorias en CEC y C y estancia hospitalaria se ha establecido previamente<sup>295</sup>.

Las complicaciones postoperatorias no infecciosas también se asociaron estadísticamente con los días de ingreso ( $r$ -Pearson =0,694,  $p<0,01$ ). En el presente estudio no se observaron diferencias significativas en la incidencia acumulada de complicaciones no infecciosas ni en la tasa de complicaciones no infecciosas en función de la fórmula consumida, por lo que no parece probable que hayan influido en las diferencias observadas en la estancia hospitalaria.

Por tanto es muy probable que la mayor estancia hospitalaria observada en FC se haya debido a un también mayor número de eventos infecciosos antes del alta.

Además, aunque el número de infecciones se equiparó a los 30 días tras el alta hospitalaria en ambos grupos, los días de ingreso total (obtenidos de sumar los días de ingreso hospitalario tras la cirugía y los días de estancia por reingresos) siguieron siendo mayores en FC (**Tabla 34**).

**Tabla 34. Evolución de número total de infecciones y días totales de ingreso hospitalario.**

	Al Alta Hospitalaria		15 días tras el Alta Hospitalaria		30 días tras el Alta Hospitalaria	
	FI	FC	FI	FC	FI	FC
Número de Infecciones	3	10	7	10	8	10
Días totales de ingreso	244	544	484	784	724	1024

Aunque entre los objetivos del presente estudio no estaba el de realizar un análisis de coste-efectividad, al tratarse de un ensayo piloto, cabe apuntar que probablemente la diferencia en la estancia hospitalaria observada y en los días totales de ingreso puede haber tenido impacto en el coste total de la atención hospitalaria de los pacientes del ensayo.

Otras variables estudiadas a lo largo del ensayo clínico que han mostrado diferencias significativas entre las dos fórmulas inmunomoduladoras no han mostrado tener una influencia determinante en los resultados obtenidos.

En este sentido cabe señalar que las características basales fueron similares excepto para la variable género, sin embargo, el análisis multivariante de regresión logística realizado descartó su influencia sobre las variables principales de estudio. Otra posible variable de influencia fue la presencia durante la cirugía de comunicación con la vía aerodigestiva superior (cirugías limpias-contaminadas) que es uno de los principales factores de riesgo de infección postoperatoria en cabeza y cuello<sup>47</sup>. Por ello, a pesar de que no hubo diferencias significativas intergrupo, se incluyó en el análisis multivariante no objetivándose una relación significativa en el presente estudio.

Las fórmulas poliméricas FI y C preoperatorias, como se ha comentado previamente, pertenecen al grupo de fórmulas inmunomoduladoras hiperproteicas enriquecidas con arginina, nucleótidos y ácidos grasos omega-3 entre otros. En el desarrollo de la inmunonutrición se ha trasladado a la práctica clínica los hallazgos obtenidos en investigación básica sobre dichos nutrientes, habiendo sido validada por la reducción de infecciones postoperatorias, estancia hospitalaria y complicaciones relacionadas con la cicatrización<sup>94</sup>.

Sin embargo, pese a la evidencia general acumulada acerca de la inmunonutrición, sigue existiendo incertidumbre sobre algunos aspectos relacionados como qué subgrupos de pacientes quirúrgicos son los que más se benefician, cuál es la mejor pauta de administración (preoperatoria, perioperatoria o postoperatoria), o la mejor proporción de los distintos inmunonutrientes<sup>94</sup>.

En este sentido, en el año 2012, Casas Roderia et al., realizaron una revisión sistemática de los ensayos clínicos hasta esa fecha realizados<sup>134</sup>, que estudiaban el uso de fórmulas inmunomoduladoras enriquecidas con arginina como principal componente, en pacientes oncológicos de CEC y C. Si bien los autores observaron que en la mayoría de los estudios existía una reducción de la estancia hospitalaria, también señalaron la gran heterogeneidad en los estudios con respecto al diseño y variables principales de estudio. Por esta razón concluyeron que hasta ese momento no existía la suficiente evidencia para explicar la reducción de estancia hospitalaria observada en relación con las fórmulas inmunomoduladoras en CEC y C. Es importante señalar, que la intervención terapéutica en la mayoría de los estudios incluidos en la revisión, en contraposición al presente estudio, fue postoperatoria; y en ninguno se hizo de manera exclusivamente preoperatoria. Es importante señalar que la mayoría de los estudios que han evaluado la utilidad de las fórmulas inmunomoduladoras orales exclusivamente en el periodo preoperatorio, han sido realizados con la participación de pacientes oncológicos del área gastrointestinal<sup>109,130,144-147,151,162,187-189,296</sup>.

Estos autores alentaban a generar más evidencia sobre el efecto que las fórmulas inmunomoduladoras ejercían de manera diferencial sobre las infecciones del sitio quirúrgico, las infecciones a distancia o la tasa de fístulas faringocutáneas. Sobre las fístulas faringocutáneas apuntaba que, muy probablemente sobre su aparición, pesaban más otros factores como la técnica quirúrgica u otros relacionados con el paciente, que el consumo de la fórmula inmunomoduladora. Esto fue argumentado a la luz de los resultados de los ensayos clínicos publicados por Snyderman (1999)<sup>133</sup> y Casas Roderia (2008)<sup>140</sup>, en los que se observó paradójicamente, una mayor tasa de fístulas en los grupos de intervención con la fórmula inmunomoduladora.

Posteriormente en 2014 Vidal-Casariago et al. realizaron otra revisión sistemática sobre las fórmulas inmunomoduladoras en CEC y C. Los autores también insistían en la necesidad de seguir investigando para mejorar la evidencia sobre el motivo de la reducción de la estancia hospitalaria observada<sup>142</sup>.



La falta de consenso se ha venido reflejando en las sucesivas guías clínicas internacionales de nutrición hospitalaria. Así hasta el 2013, tanto la American Society of Enteral and Parenteral Nutrition (ASPEN) como la European Society of Enteral and Parenteral Nutrition (ESPEN), recomendaban con un grado de recomendación A el empleo de fórmulas inmunomoduladoras en el manejo perioperatorio de los pacientes intervenidos de cirugía oncológica de cabeza y cuello<sup>99,138</sup>. Posteriormente, las recomendaciones de ambas se volvían menos específicas, probablemente debido a la falta de consenso sobre el grupo de pacientes oncológicos que se beneficia del empleo de la inmunonutrición<sup>94,98</sup>. De hecho, la última ampliación de la ASPEN (2016)<sup>297</sup> amplía la recomendación del empleo de fórmulas inmunomoduladoras a todos los pacientes que vayan a someterse a cualquier cirugía mayor oncológica (aunque no sea gastrointestinal o CEC y C), pero rebajando el nivel de evidencia.

En la última ampliación de las Guías Clínicas de la ASPEN (2016)<sup>297</sup> se sugiere que a la luz de últimos ensayos clínicos<sup>147,298,299</sup>, en pacientes que no se encuentren en un estado de desnutrición establecida (como es el caso del presente estudio) el efecto positivo clínico se produce por los componentes activos de las fórmulas que actúan de manera sinérgica (arginina y ácidos grasos omega-3) con independencia del valor nutricional de la fórmula. Por ello recomienda que el mejor momento para la prescripción de la inmunonutrición en los pacientes bien nutridos o en riesgo, sea el periodo preoperatorio. Por el contrario, en el caso de pacientes con desnutrición establecida, recomienda el empleo de fórmulas tanto en el periodo preoperatorio como en el postoperatorio, ya que el efecto inmunomodulador se puede perder si sólo se actúa preoperatoriamente<sup>297</sup>.

Con el fin de poder completar la evidencia sobre el beneficio clínico de inmunonutrición en el periodo preoperatorio de los pacientes oncológicos de cabeza y cuello, el grupo de Falewee (2014)<sup>143</sup> realizó un ensayo clínico multicéntrico utilizando la fórmula patentada y ampliamente utilizada, que se ha usado como fórmula control en el presente estudio. A diferencia de los estudios de cáncer gastrointestinal<sup>107, 128, 142-145, 149, 160, 181-183, 291</sup>, dicho ensayo no consiguió demostrar diferencias significativas en términos de estancia hospitalaria, infecciones postoperatorias o fístulas faringocutáneas en el análisis por intención de tratar.

Los autores comunicaron una tasa de abandono de pacientes del estudio de hasta el 65,7%. Los motivos de la retirada de los pacientes fueron múltiples y casi siempre no tuvieron que ver con motivos médicos. Del total de 420 pacientes incluidos

en el estudio sólo 64 consumieron el 75 % de los suplementos planificados. Los autores sugieren que una adecuada adhesión al tratamiento es crucial para conseguir el beneficio clínico. De hecho, cuando analizaron los resultados con los 64 pacientes que sí cumplieron la ingesta mínima del 75 % del tratamiento planeado sí que observaron una reducción significativa de la estancia hospitalaria, infecciones postoperatorias y fístulas faringocutáneas en el grupo que recibió inmunonutrición<sup>143</sup>.

Por esta razón, Falewee y el resto de los investigadores en el último párrafo de la discusión de su artículo, insisten en la necesidad de realizar estudios con el requerimiento mínimo de consumo de al menos el 75% de la ingesta planeada con el objetivo de observar con claridad el beneficio clínico de las fórmulas inmunomoduladoras en pacientes con CEC y C. En el presente estudio, objeto de esta tesis, se siguió dicha recomendación a la hora del diseño del estudio.

Una de las críticas más frecuentes que se han hecho de las fórmulas inmunomoduladoras enriquecidas con arginina, ácidos grasos omega-3 y nucleótidos, es que, a pesar de que se ha demostrado su utilidad clínica, aún no se ha determinado cuál es la composición óptima de cada uno de los componentes y cuál es el efecto ponderado de cada uno de ellos<sup>94</sup>.

En el caso del caso de la arginina existe cierta controversia acerca de si existe un mecanismo dosis-dependiente y de cuál es la concentración óptima de suplementación. En este sentido, hay que señalar la diferencia de concentración de arginina de las fórmulas poliméricas usadas en el presente estudio a favor de FC. De Luis et al. en sus estudios con inmunonutrición enteral exclusivamente postoperatoria en CEC y C con diferentes dosis de arginina encontraron una mayor reducción de estancia hospitalaria en los brazos de estudio que habían recibido una alta dosis diaria (en torno a 20 g al día) con respecto a los que recibieron una dosis baja (en torno a 6 g al día)<sup>139,186,288</sup>.

Estos resultados contrastan con los encontrados en el presente estudio, ya que el grupo consumidor de la nueva FI obtuvo mejores resultados clínicos aun cuando su composición contiene menor concentración de arginina comparada con la fórmula inmunomoduladora de referencia (FC), lo cual se tradujo en una menor ingesta diaria de arginina contando con la aportada por el resto de la dieta (7.1 g/día en grupo FI frente a 11.4 g/día en grupo FC;  $P < 0.001$ ). Estas dosis preoperatorias son menores a las dosis postoperatorias enterales que utilizaron De Luis et al. coincidiendo con mejores resultados clínicos<sup>139,186,288</sup>.

Como se ha comentado previamente, la arginina en el contexto de una agresión quirúrgica, modula al sistema inmune regulando el sistema de citocinas Th1/Th2 contrarrestando la excesiva diferenciación hacia formación de citocinas Th2, lo cual mejora la inmunidad celular. Estos cambios no son inmediatos, y tardan varios días en desarrollarse<sup>109,112</sup>. Una posible hipótesis que explique las diferencias anteriores, sería que las dosis de arginina que se precisan de arginina en inmunonutrición preoperatoria para la obtención de beneficio clínico no son tan altas como las que se precisan cuando la inmunonutrición se realiza de manera exclusivamente postoperatoria (cuando ya se ha producido la agresión quirúrgica y hay menos tiempo para la modulación del sistema Th1/Th2).

Es necesario reseñar que algunos autores no recomiendan el uso de fórmulas enterales enriquecidas con arginina en población de enfermos críticos con inestabilidad hemodinámica<sup>300,301</sup>. Esto es debido a que algunos estudios han observado un efecto deletéreo sobre la mortalidad con su utilización. Uno de los mecanismos sugeridos para dicho efecto es la excesiva producción de óxido nítrico a partir de la arginina por la acción de la encima óxido-nítrico sintetasa en este subgrupo de pacientes<sup>111</sup>. Hay que aclarar que esta situación no se produce de entrada en los pacientes oncológicos de CEC y C.

La concentración tanto de ácidos grasos omega-3 (entre los que se encuentra DHA y EPA) como de nucleótidos en ambas fórmulas evaluadas no produjo diferencias significativas en la ingesta total de estos nutrientes por lo que no justifican las diferencias observadas en los resultados clínicos. Si bien no existieron diferencias significativas intergrupos, existe evidencia del efecto sinérgico que producen junto con la arginina<sup>111, 180-182</sup>. Sin embargo, es importante señalar que no hay recomendaciones claras acerca de la proporción óptima de estos inmunonutrientes<sup>94,98,99,138</sup>.

Otra diferencia que podría explicar los resultados obtenidos en el presente estudio es el contenido y composición de la fibra e hidratos de carbono de ambas fórmulas polimérica. La nueva FI evaluada no contiene fructosa, sacarosa o lactosa a diferencia de FC; en su lugar contiene maltodextrinas y polímeros de glucosa resultantes de la hidrólisis de almidón o fécula (maltodextrinas resistentes) lo que facilita el control de la glucosa. Aunado a ello, la FI contiene una fibra probiótica (fructo-oligosacáridos) y celulosa por lo que el contenido de fibra total es mayor a la FC. Es posible que esta diferencia haya jugado algún papel importante en la diferencia observada en los resultados clínicos obtenidos, principalmente en la incidencia de

infecciones. A este respecto, en un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado que utilizó una fórmula enteral con una composición de fibra similar se observó una reducción significativa de la incidencia/número de infecciones. Los resultados de este estudio, realizado en 9 unidades de cuidados críticos en España, fueron atribuidos a una reducción del stress metabólico derivado del tipo de fibra consumido<sup>302</sup>.

Si bien aún son necesarios más estudios que corroboren estos resultados, el hecho de que la nueva FI no contenga azúcares simples de rápida absorción la hace ideal para el control insulínico en los pacientes diabéticos. Este hecho hace que la nueva fórmula FI validada por el presente estudio pueda suponer una ventaja sobre FC en este tipo de pacientes.

## 6.2 Parámetros relacionados tras la cirugía (al alta hospitalaria)

A la hora de analizar los parámetros nutricionales al alta hospitalaria, hay que tener en cuenta que dichos parámetros van a estar influenciados por el tiempo de estancia hospitalaria de ambos grupos.

En este sentido, es importante señalar que no hubo diferencias estadísticamente significativas al alta hospitalaria en el estado nutricional medido mediante la valoración global subjetiva nutricional entre ambos grupos (**Tabla 16**)., ni con respecto a los niveles basales preoperatorios. En las dos revisiones sistemáticas previamente comentadas sobre inmunonutrición en CEC y C no se reflejan datos concluyentes sobre beneficio en parámetros nutricionales ni en la valoración global del estado nutricional, asociados al beneficio en los resultados clínicos<sup>134,142</sup>.

Si bien no hubo diferencias significativas, es importante destacar que en la muestra del estudio, durante el tiempo de estancia hospitalaria los pacientes de ambos grupos se desnutren paulatinamente, ya que un 32 % de FI y un 25 % de FC pasaron de tener un buen estado nutricional a presentar una desnutrición leve o en riesgo de desnutrición al alta hospitalaria. Esto es principalmente debido al estrés metabólico que supone una cirugía mayor oncológica de cabeza y cuello que se agrava en caso de complicaciones<sup>70</sup>.

La presencia de desnutrición en estos pacientes se asocia a una disminución de la calidad de vida, de la capacidad funcional y respuesta inmune, menor respuesta a los tratamientos oncológicos y menor supervivencia<sup>303</sup>. De hecho, la desnutrición aumenta la tasa de interrupciones del tratamiento e ingresos hospitalarios, incrementa

la tasa de complicaciones y multiplica el riesgo de fallecimiento<sup>70,138</sup>. Por todo esto, es imprescindible la continuación de la asistencia nutricional tras el alta hospitalaria<sup>70,92</sup>.

La capacidad funcional, medida a través de la fuerza de prensión de mano, no mostró diferencias significativas intergrupo al alta hospitalaria. Dicho parámetro se redujo en ambos grupos con respecto al preoperatorio, si bien sólo fue significativo en el grupo FI (De  $39,3 \pm 11,9$  a  $35 \pm 10,9$  kg en la mano dominante) (**Tabla 16**). Como se ha comentado previamente los valores normales en este parámetro siguen siendo objeto de estudio. Una fuerza de prensión de la mano menor al punto de corte de 30 kg indica la existencia de una proporción significativa de pacientes con sarcopenia<sup>209</sup>. Si bien la desviación estándar del presente estudio cruza dicho límite, la media se mantuvo alejada del punto de corte para dicho diagnóstico. La monitorización de la capacidad funcional de los pacientes es un parámetro de gran utilidad ya que se encuentra estrechamente relacionado con pequeños cambios a corto plazo en el estado nutricional de los pacientes<sup>87</sup>.

Es necesario tener en cuenta que tras el episodio quirúrgico, muchos de los pacientes necesitarán tratamiento complementario con radioterapia o quimiorradioterapia complementaria. A partir de diferentes estudios se conoce que la desnutrición previa a estos tratamientos y la pérdida de peso se comportan como unos de los factores predictivos de supervivencia de mayor importancia<sup>304</sup>. Una pérdida mayor al 10 % antes del tratamiento con radioterapia se asocia a una menor supervivencia global a 5 años<sup>305</sup>. En este sentido, cabe mencionar que no hubo diferencias intergrupo en las variaciones del peso corporal y del IMC (**Tabla 17**). Si bien se produjo un descenso significativo del peso corporal en ambos grupos de tratamiento, que afectó el IMC, este nunca fue superior al 10 % con respecto al peso preoperatorio (**Tabla 17**) o al peso basal (**Tabla 10**). La masa magra, la masa grasa y el agua corporal total tuvieron un descenso significativo al alta hospitalaria en aquellos pacientes que consumieron la FI con respecto al preoperatorio, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas intergrupo (**Tabla 17**).

Junto a lo anterior hay que señalar que existió una leve reducción con respecto al nivel preoperatorio de la circunferencia braquial y del área muscular del brazo en FI. Sin embargo, como en los parámetros antropométricos y de composición corporal no hubo diferencias significativas intergrupo (**Tabla 17**).

Si bien no han existido diferencias significativas al alta hospitalaria entre ambos grupos de tratamiento, una primera valoración de los resultados podría hacer

pensar que han sido los pacientes que consumieron la FI los que tuvieron una evolución menos favorable desde el punto de vista nutricional, con tendencia a la desnutrición y depleción muscular. Sin embargo, es posible que esta tendencia sea debida a que estos pacientes fueron dados de alta más precozmente que FC (por haber tenido menos complicaciones) presentando así los efectos más agudos del tratamiento quirúrgico.

Como se ha comentado previamente la agresión quirúrgica es la que inicia la compleja cascada de reacciones que engloban al proceso de inflamación. Dentro de esos cambios, el aumento de los fagocitos circulantes, es uno de los cambios más característicos. Dentro de los fagocitos circulantes, los neutrófilos son las células efectoras que más se van a aumentar, seguidas de los monocitos. Por el contrario, los eosinófilos se verán aumentados en procesos inflamatorios relacionados con parasitosis y otros síndromes de hipersensibilidad<sup>292</sup>. En este sentido, y a diferencia de los parámetros relacionados con el estado nutricional de los pacientes, se ha podido observar que existieron cambios significativos para los distintos parámetros del recuento leucocitario al alta hospitalaria.

De esta forma se observó que se produjo una variación significativa intergrupo en el valor de leucocitos totales (**Tabla 18**). En este sentido se ha observado un decremento significativo de estas células en FC con respecto a FI.

Otros cambios observados se han producido en los fagocitos circulantes. Así, el grupo FI al alta sufrió un incremento con respecto a FC en los valores de neutrófilos ( $1,29 \pm 1,9 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$  vs  $-1,28 \pm 2,96 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ ) estando el valor medio absoluto en FI cercano a los valores de referencia  $5,12 \pm 1,76$  (valor de referencia  $1-5,4 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ ). Los cambios significativos intergrupo en los monocitos fueron en la misma dirección ( $0,06 \pm 0,16 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$  vs  $-0,17 \pm 0,29 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ ) estando los valores al alta de ambos grupos lejos del punto de corte superior de los valores de referencia (valor de referencia  $0,10-0,70 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ ). De manera paralela hubo cambios significativos intergrupo en los eosinófilos circulantes pero en sentido contrario, ya que disminuyeron en FI y aumentaron en FC ( $-0,04 \pm 0,17 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$  vs  $0,16 \pm 0,16 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ ), estando también los valores al alta muy lejos del punto de corte superior de los valores de referencia.

No hubo diferencias significativas en las variaciones del número de linfocitos con respecto al nivel preoperatorio (**Tabla 18**).

Una posibilidad que explique las diferencias observadas en los incrementos de las subpoblaciones de leucocitos estuvieran mediadas por alguno de los componentes diferencias de ambas fórmulas. Sin embargo dicha posibilidad es poco plausible. Una de las bases fisiopatológicas del beneficio clínico de las fórmulas inmunomoduladoras con arginina es la activación funcional de los linfocitos T<sup>106</sup>. Estudios con inmunonutrición preoperatoria con estudio de las diferentes subpoblaciones leucocitarias como principal variable de estudio no encontraron diferencias significativas con el placebo, sugiriendo que el efecto clínico puede venir por una activación funcional más que una estimulación cuantitativa de las distintas subpoblaciones<sup>277</sup>. En el estudio de De Luis et. al. que evaluaron inmunonutrición postoperatoria enteral en CEC y C, no identificaron variaciones significativas en los parámetros leucocitarios medidos 10 días después de la cirugía a pesar de haber diferencias clínicas<sup>186</sup>.

Es posible que las diferencias encontradas en los parámetros leucocitarios al alta hospitalaria entre ambos grupos de tratamiento sean secundarias al diferente momento de medición debido a la duración del ingreso hospitalario. Tras una respuesta inflamatoria sistémica, se produce un cambio en el patrón de fórmula de leucocitos, con un primer ascenso en los neutrófilos como marca más característica, para luego normalizarse<sup>306</sup>. En este sentido hay que recordar que los pacientes de FI que presentaron un incremento de neutrófilos significativo con respecto a FC (**Gráfico 8**), también han sido los pacientes que han tenido un menor tiempo de estancia hospitalaria (**Gráfico 7**). El aumento de los monocitos y descenso de los eosinófilos con respecto a FC acompañan esta tendencia. Por lo tanto, probablemente el hecho de ser más corto el tiempo de ingreso en los pacientes pertenecientes a FI (por probablemente haber presentado menos infecciones comparativamente que en FC), explique las diferencias observadas en los valores leucocitarios al alta.

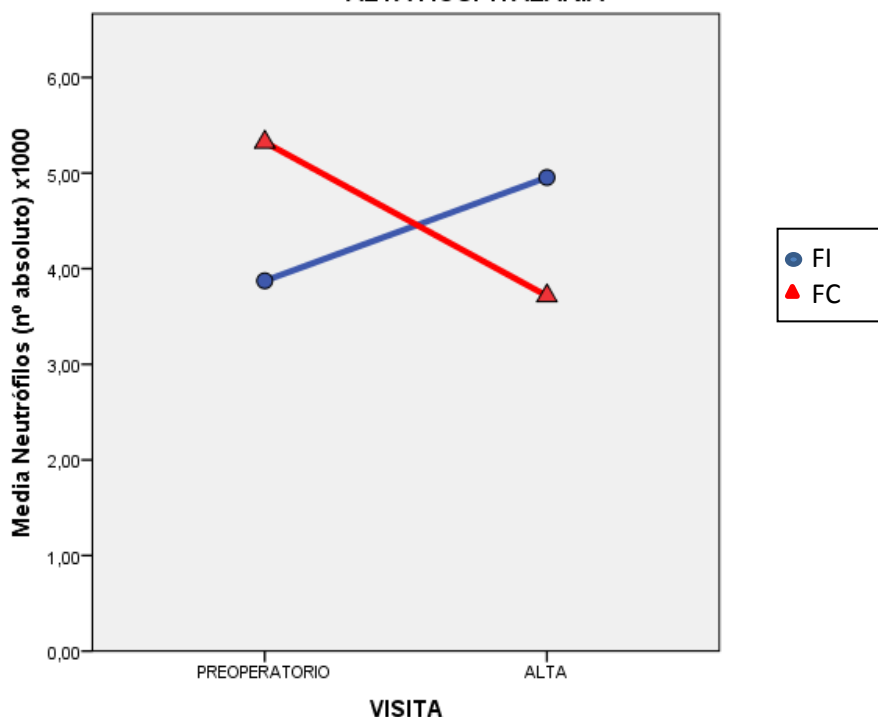
En cuanto a los marcadores bioquímicos, como era de esperar tras la inflamación sistémica post-cirugía los marcadores bioquímicos inflamatorios al alta estaban aumentados en ambos grupos de estudio (**Tabla 19**). Tanto la media de la PCR como la media de fibrinógeno en FI y FC estuvieron levemente por encima de los valores de referencias, pero sin que se observaran diferencias significativas intergrupo

Sin embargo los marcadores bioquímicos nutricionales (albúmina, prealbúmina y proteína ligada al retinol) permanecieron en rango de los valores normales sin diferencias intergrupo. Se produjo un leve descenso significativo en la

albúmina plasmática con respecto a los niveles preoperatorios en ambos grupos de tratamiento. Esto muy probablemente es debido al estado catabólico que supone la cirugía en el periodo postoperatorio inmediato. Debido a modificaciones de la síntesis proteica de los hepatocitos mediado por una compleja interacción de citocinas inflamatorias, se produce aumento de PCR, macroglobulina, el fibrinógeno y amiloide sérico A; y una disminución de la albúmina y la transferrina<sup>293</sup>. El descenso significativo en ambos grupos del colesterol HDL observado por debajo de los valores normales es otro dato relacionado con el catabolismo, por la lipólisis asociada<sup>294</sup>.

A modo de resumen, es posible que las discretas diferencias observadas al alta hospitalaria en el recuento leucocitario (incremento en FI de leucocitos, neutrófilos y monocitos junto con descenso de eosinófilos con respecto a FC) y en los parámetros cuantitativos y cualitativos del componente muscular (descenso en ambos grupos de fuerza de presión de mano, y área del brazo de los pacientes, pero sin diferencias significativas intergrupo) se deban no tanto a un efecto diferencial de las fórmulas inmunomoduladoras evaluadas, si no a la diferente duración del ingreso hospitalario (menor en FI).

**GRÁFICO 8. EVOLUCIÓN DE NEUTRÓFILOS DESDE PREOPERATORIO A ALTA HOSPITALARIA**



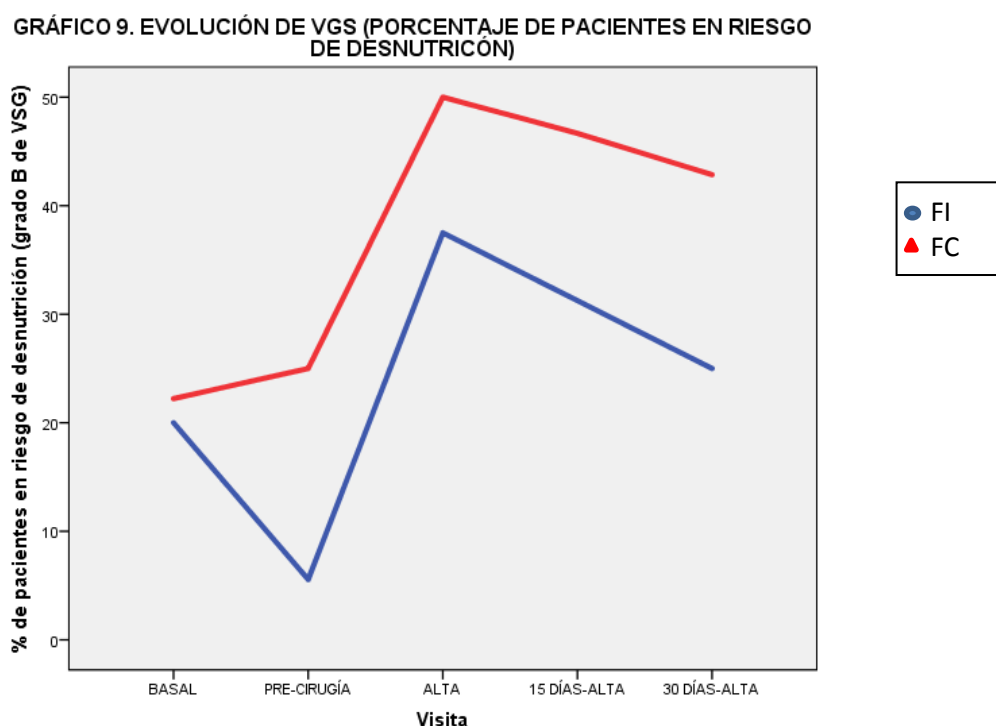
p de variación intergrupo <0,05



### 6.3 Evolución de los parámetros relacionados tras el alta hospitalaria

Tras el alta hospitalaria se produjo un proceso paulatino y constante de vuelta a los valores previos preoperatorios de los parámetros nutricionales, funcionales, antropométricos y de composición corporal en ambos grupos de estudio (**Tablas 24-27**).

De nuevo, como en el resto del estudio, el análisis de la VGS no evidenció cambios significativos a los 15 y 30 días tras el alta hospitalaria. A pesar de que no hubo diferencias significativas, parece intuirse una tendencia en la muestra de empeoramiento tras la cirugía en ambos grupos de la VGS y posterior mejoría 1 mes después del alta. (**Gráfico 9**)

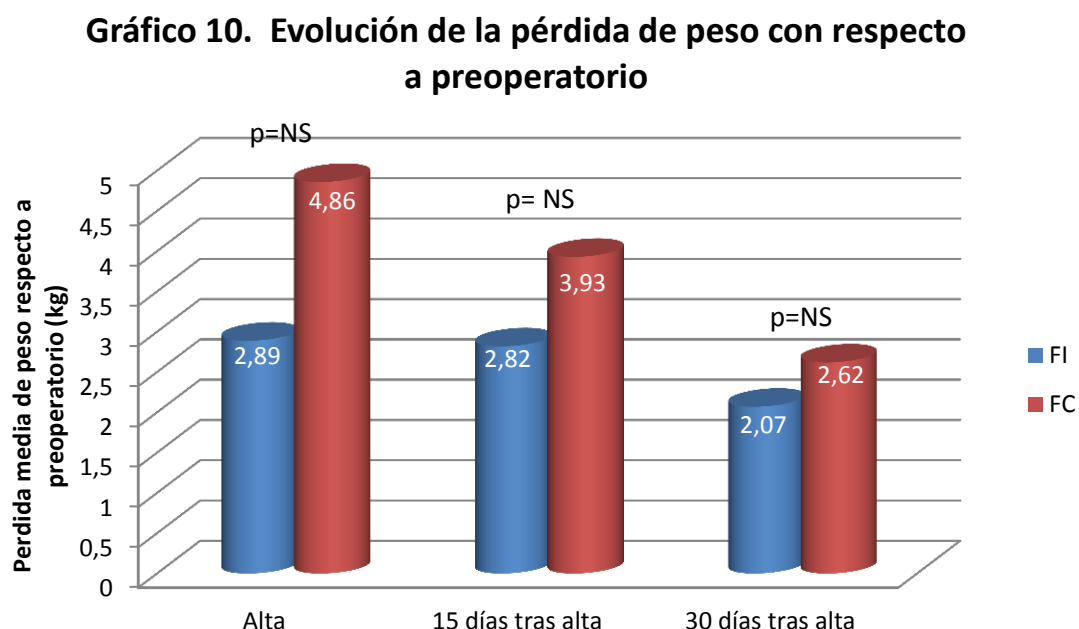


Ausencia de diferencias significativas intragrupo e intergrupo. Ausencia de pacientes grado C.

Con respecto a la funcionalidad de los pacientes, valorada mediante la fuerza de prensión de mano, se puede resumir en que tras la cirugía y posterior alta hospitalaria, se produjo una vuelta a la normalidad hacia los 30 días tras el alta hospitalaria.

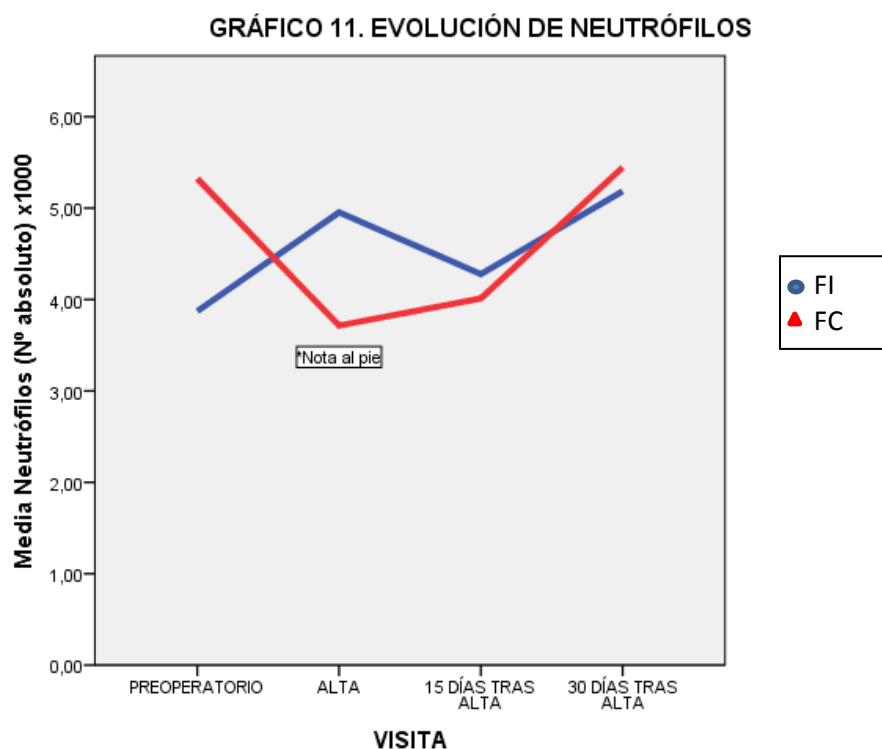
El peso y el IMC asociado, se vieron alterados a los 15 días después del alta hospitalaria en ambos grupos de tratamiento (**Tabla 27**). Dichos decrementos fueron leves (en torno a una disminución de 3-4 kg) y pueden ser indicativos de que los pacientes han tenido un adecuado soporte nutricional teniendo en cuenta el proceso

quirúrgico mayor que han pasado. Hacia los 30 días tras el alta hospitalaria las diferencias con respecto al preoperatorio en estos parámetros dejaron de observarse por lo que se puede deducir que los pacientes tuvieron una adecuada evolución. La evolución de la pérdida de peso con respecto al preoperatorio está resumida en el **Gráfico 10**.



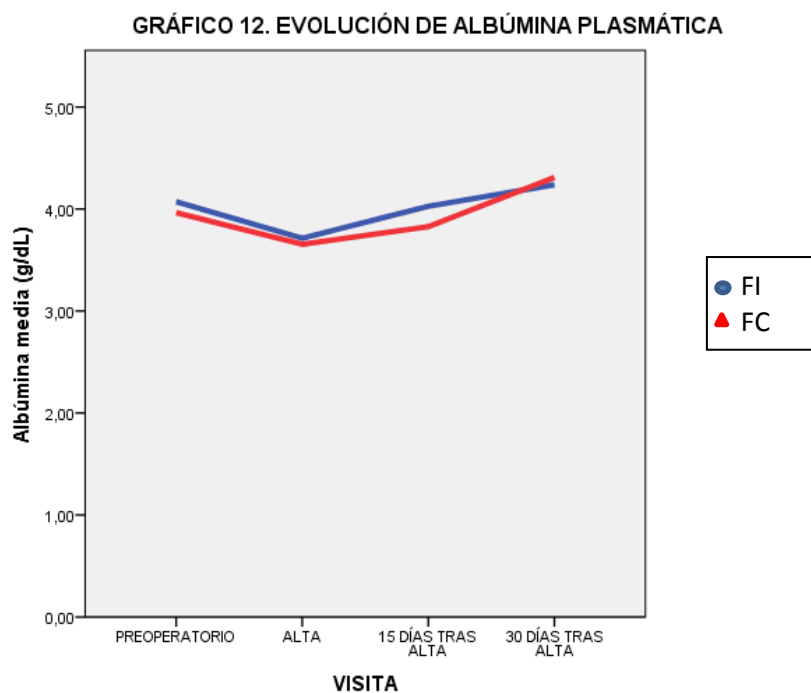
Con respecto a los parámetros leucocitarios, a diferencia de lo que ocurría en la valoración al alta hospitalaria donde hubo una tendencia a la neutrofilia en FI (quizás por el diferente momento evolutivo provocado por la diferente estancia hospitalaria), no hubo apenas diferencias con respecto a los valores preoperatorios a los 15 y 30 días tras el alta. Por ello, se puede decir que las diferencias observadas en estos parámetros leucocitarios al alta tuvieron una rápida normalización en ambos grupos. En este sentido la diferencia que se observó en el valor de los neutrófilos al alta, comentada previamente, se anula con el paso del tiempo. (**Gráfico 11**).

En el apartado de los parámetros bioquímicos es importante señalar que a pesar de que no hubo diferencias significativas con respecto al preoperatorio, todos los marcadores de inflamación (PCR, fibrinógeno) estuvieron todavía en torno o incluso ligeramente por encima de los valores de referencia al finalizar el estudio. Lo mismo ocurrió con las transaminasas. En el caso de la fosfatasa alcalina tuvo un incremento en ambos grupos, pero dentro de los valores de referencias. Todo ello es indicativo del reciente status catabólico que ha sufrido el organismo.



\*Significación estadística intergrupo ( $p < 0,05$ ) en las diferencias entre Alta y Preoperatorio. Resto de diferencias respecto a Preoperatorio sin significación estadística.

Sin embargo los marcadores nutricionales bioquímicos (albúmina, prealbúmina y proteína ligadora del retinol) ya a los 15 días tuvieron unos valores que se pueden considerar normales (**Gráfico 12, Gráfico 13 y Gráfico 14**). De nuevo esto es indicativo de que los pacientes han tenido un adecuado soporte nutricional que ha permitido recuperar rápidamente dichos valores.



No diferencias significativas intergrupo

GRÁFICO 13. EVOLUCIÓN DE PREALBÚMINA PLASMÁTICA

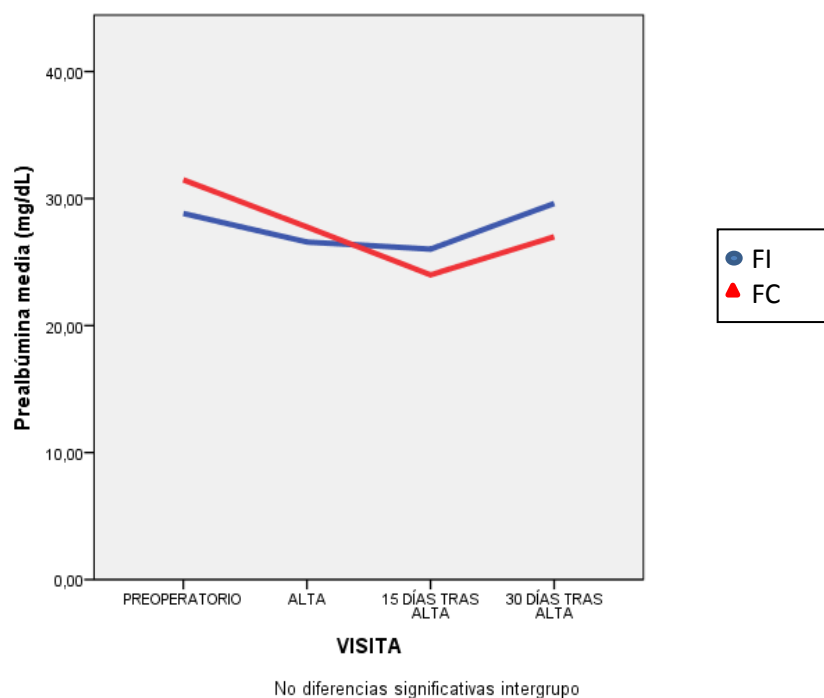
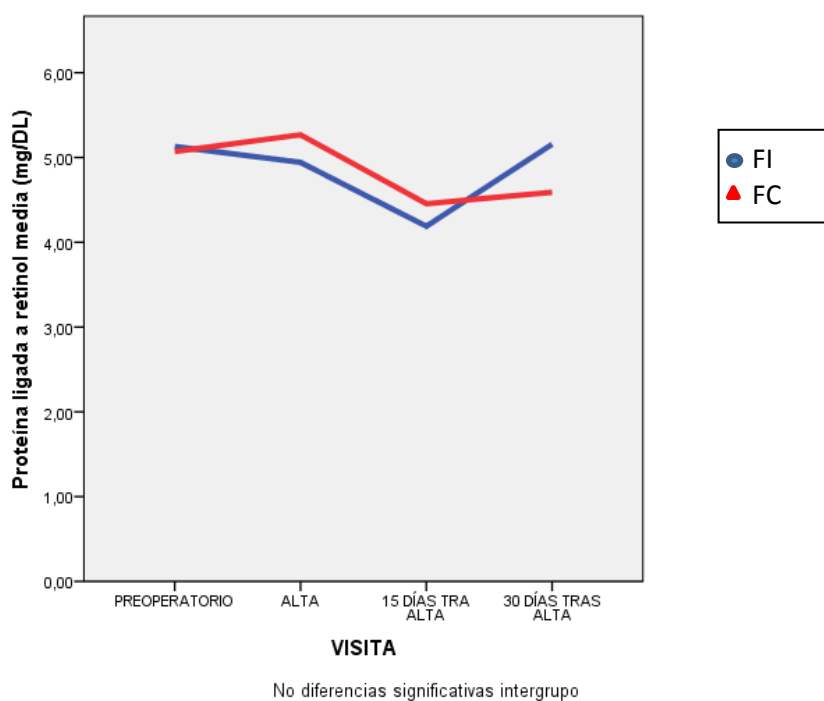


GRÁFICO 14. EVOLUCIÓN DE PROTEÍNA LIGADA A RETINOL



El resto de los parámetros como el colesterol, glucosa, triglicéridos, creatinina y bilirrubina no presentaron diferencias significativas y tuvieron valores similares a los preoperatorios.

A modo de resumen, el soporte nutricional adecuado permitió en líneas generales una rápida vuelta a la normalidad de, tanto los parámetros antropométricos, como los parámetros leucocitarios y bioquímicos en ambos grupos de estudio tras el alta hospitalaria. Dicha vuelta a la normalidad fue similar en ambos grupos de estudio.



## CONCLUSIONES

---



1. La nueva fórmula patentada inmunomoduladora oral preoperatoria denominada Atempero® es bien tolerada, presenta una adecuada palatabilidad y puede usarse de manera segura.

2. El análisis de las características basales de la población de estudio y de las características relacionadas con la cirugía (comunicación con la vía aerodigestiva, duración y estancia en unidad de reanimación) no permite explicar las diferencias observadas entre los grupos de tratamientos.

3. Los resultados del presente ensayo piloto sugieren que la nueva fórmula inmunomoduladora con respecto a la fórmula más utilizada en la práctica clínica (Impact®), reduce la incidencia de infecciones postoperatorias hospitalarias (17,6% frente a 62,5%;  $p=0,013$ ) así como el número de infecciones hospitalarias por cada cien pacientes y día (1.23 frente 3.5 infecciones postoperatorias/100 pacientes  $\times$  día;  $p=0,035$ ).

4. El consumo de la nueva fórmula inmunomoduladora se asocia con una reducción de la estancia hospitalaria con respecto a la fórmula control (14 frente a 24 días;  $p=0,001$ ), probablemente relacionado con el menor número de infecciones postoperatorias.

5. No se han observado diferencias significativas en la aparición de complicaciones no infecciosas en función del consumo de las dos fórmulas inmunomoduladoras evaluadas en el presente ensayo.

6. Tras el obligado deterioro del estado nutricional secundario a la cirugía, se produjo una adecuada evolución en la población de estudio, con una progresiva recuperación de los marcadores bioquímicos, leucocitarios y antropométricos al mes del alta hospitalaria.

7. En contraposición a estudios previos sobre inmunonutrición postoperatoria enteral en CEC y C, en el presente ensayo no se ha observado un efecto dosis-dependiente de la arginina suplementada, ya que el grupo que tuvo menos infecciones tuvo una ingesta diaria ligeramente menor de arginina durante la fase de intervención del estudio (7,1 frente a 11,4 g/día).

8. Es necesario la realización de nuevos ensayos, con mayor tamaño muestral, para confirmar las diferencias observadas en el presente estudio; evaluar si el beneficio clínico de su utilización se puede ampliar a otros tipos de cánceres; y



determinar con exactitud los factores responsables del beneficio observado.



# ANEXOS



## 1. ANEXO I: HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

“ESTUDIO PARA COMPARAR DOS FÓRMULAS INMUNOMODULADORAS SOBRE EL NÚMERO DE INFECCIONES POSTCIRUGÍA EN PACIENTES CON CÁNCER OROFARINGEO Y MAXILOFACIAL”

Promotores del estudio: VEGENAT SA

#### 1. ¿Qué es y qué persigue este estudio?

El Servicio de Nutrición Clínica y Dietética junto con el servicio de Otorrinolaringología y Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario La Paz de Madrid, llevará a cabo un estudio de investigación clínica, al que le invitamos a participar, cuyo objetivo es evaluar el efecto de un suplemento con inmunonutrientes, sobre el período de ingreso hospitalario y el número de infecciones postoperatorias en un colectivo de pacientes con cáncer orofaríngeo y maxilofacial candidatos a cirugía.

Es un hecho conocido que el porcentaje de pacientes oncológicos malnutridos es elevado y que los estados de malnutrición conllevan a un mayor riesgo de contraer infecciones y a una peor evolución de la enfermedad.

Los suplementos son productos dietéticos que contienen fuentes concentradas de nutrientes, que se administran con un objetivo nutricional, a su vez los inmunonutrientes son nutrientes importantes para fortalecer el sistema inmunológico, es decir, el sistema de defensa del cuerpo contra las infecciones.

El objetivo fundamental del estudio es evaluar el efecto de un suplemento nutricional que contiene inmunonutrientes, en pacientes que van a ser intervenidos quirúrgicamente para la extracción de determinado tumor.

En este estudio se prevé que participen 68 pacientes, seleccionados por los servicios quirúrgicos de Otorrinolaringología y Maxilofacial del Hospital Universitario La Paz, bajo la aprobación del Comité de Ética, distribuidos en dos grupos. El equipo de la Unidad de Nutrición será el responsable directo del tratamiento nutricional.

Cada grupo recibirá un suplemento nutricional oral, bien saborizado: un grupo un suplemento nutricional estándar de uso habitual en la práctica clínica y otro grupo un suplemento nutricional ya comercializado y fabricado en nuestro país. Ambas fórmulas coinciden en la cantidad de calorías que aportan y contienen nutrientes inmunomoduladores.

Estas fórmulas inmunomoduladoras, se diseñan especialmente para pacientes con un alto grado de estrés biológico, situación que se desarrolla en presencia de tumores y por efecto de la cirugía.

Antes de tomar la decisión de participar o no, debe comprender el motivo de la investigación y lo que implica. Debe leer detenidamente este documento y consultar con el responsable o alguien del equipo del proyecto de investigación para aclarar cualquier duda que se le plantee.

#### 2. Como se realiza el estudio

##### 2.1 Tratamiento que se administra

El tratamiento consistirá, en cualquiera de los grupos, en beber a lo largo del día los 400 ml de la fórmula asignada, durante los 10 días previos a la realización de la cirugía que usted tiene programada, además de consumir sus alimentos habituales.

Es muy importante que tome exactamente la cantidad diaria que le solicitamos. Deberá hacerlo como si se tratara de una medicina puesto que, como tal, es posible que no sea beneficiosa si se

toma menos cantidad de la recomendada. Si no pudiese consumir la cantidad total prescrita lo notificará a su equipo de tratamiento.

## 2.2 Metodología empleada

El tiempo total de realización del estudio será de 3 meses, de los cuales sólo durante 10 días deberá consumir el suplemento, el resto del tiempo del estudio está destinado exclusivamente a la recogida de datos de su historia clínica durante el ingreso, que se llevará a cabo según la práctica clínica habitual. Una vez dado de alta del hospital tendrá que acudir tanto a las revisiones programadas por motivo de su enfermedad como para continuar el seguimiento por la Unidad de Nutrición (I (días 15, 30, 60 y 90 días después del alta hospitalaria postoperatoria).

Antes de iniciar el estudio deberá visitar a su médico (visita de selección o Visita 0), quien le explicará el estudio y responderá a sus dudas acerca de él. Si se confirma que cumple los criterios para participar en el estudio, tras su asentimiento y la obtención del consentimiento informado, podrá participar.

Una vez que confirme su participación en el estudio en la siguiente visita (Visita 1) se le asignará un código por un método de aleatorización electrónica, con el cual se le destinará por azar a uno de los dos tratamientos (fórmula A/ B).

En la Visita 1, se llevarán a cabo las siguientes valoraciones:

- Se realizará un análisis sanguíneo en ayunas
- Se tomará su tensión arterial y frecuencia cardíaca.
- Se le medirá el peso, la altura, la circunferencia del brazo, los pliegues cutáneos y se tomarán medidas de su composición corporal mediante la técnica de impedancia bioeléctrica, la cual es una técnica no invasiva, que no le ocasionará ninguna molestia.
- Se realizará una prueba de fuerza de las manos con un dinamómetro para valorar su fuerza de prensión. Se presionará el dinamómetro por 5-10 segundos.
- Se recogerá información acerca de sus hábitos alimentarios y frecuencia de consumo de alimentos.
- También se le facilitarán algunos diarios que deberá rellenar y entregar en la siguiente consulta:

Un diario para que registre el día de la ingesta el consumo diario del producto, cualquier síntoma extraño que experimente.

Un diario donde registrará durante 3 días su alimentación.

Se le darán instrucciones sobre la mejor forma de consumir estos suplementos para facilitar su consumo

Se le informará que la realización de la próxima visita será el día del ingreso en el hospital previo a la cirugía.

Una vez ingrese en el Hospital para su intervención quirúrgica (Visita 2) usted será tratado siguiendo el protocolo al uso de la Unidad de Nutrición y Dietética para estas enfermedades, mediante el cual se indicará su tratamiento nutricional individualizado. Además en esta visita tendrá que entregar los diarios que le fueron facilitados para registrar las informaciones de la administración del tratamiento y la ingesta alimentaria. Además el investigador o las personas designadas para ello, revisarán los registros rellenos, le tomarán medidas de peso, pliegues cutáneos, circunferencia del brazo, y composición corporal, la prueba de prensión de la mano y los análisis sanguíneos.

Además en esta visita y durante los sucesivos días que usted permanezca ingresado se recogerán los siguientes datos de su historia clínica:

- Complicaciones
- Infecciones
- Tensión arterial y frecuencia cardíaca

De forma extraordinaria, una vez por semana del ingreso y/o en el momento de alta hospitalaria (Visita 4), se le valorará: El peso y se tomarán medidas de composición corporal mediante la técnica de impedancia bioeléctrica.

- Se realizará una prueba de fuerza con dinamómetro para valorar su presión en la mano.
- Se le aplicará un cuestionario para valorar el consumo alimentario durante el ingreso hospitalario.
- Y se le realizará una analítica sanguínea.

En las 2 consultas posteriores el alta hospitalaria (Visita 5, Visita 6,) se llevarán a cabo las siguientes valoraciones:

- Su tensión arterial y frecuencia cardíaca.
- El peso, y se tomarán medidas de composición corporal.
- Parámetros analíticos, con extracción de la sangre.
- Se realizará una prueba de fuerza con dinamómetro para valorar su presión en la mano.
- Se anotará la evolución de la enfermedad y los tratamientos recibidos en ese periodo de tiempo.

Se evaluará la eficacia del producto mediante la recogida del número de infecciones que padezca durante el ingreso y el tiempo total de hospitalización, así como 15, 30, posteriores al alta. También se estudiarán las variaciones en diferentes parámetros: bioquímicos, nutricionales, indicadores de inflamación, la adherencia y tolerancia al tratamiento asignado, la percepción sensorial del mismo y la ingesta de calorías y proteínas de los distintos alimentos durante el período de intervención.

Una vez que se conozcan los resultados de este estudio, se utilizarán para redactar un documento relativo al valor de la utilidad de los suplementos inmunomoduladores que se publicará en una revista médica. Su nombre nunca aparecerá en las publicaciones.

### 3. ¿Cuáles son los beneficios esperables y los riesgos potenciales de este estudio?

#### 3.1 Beneficios

Se considera que la ingesta de un suplemento nutricional inmunomodulador le resultará de ayuda como parte del tratamiento global aunque no se le garantiza beneficio directo por su participación en el estudio. El tratamiento de rutina de pacientes con su patología incluye la administración de este tipo de suplementos nutricionales, aunque su negativa a participar en el estudio no le supondrá ninguna modificación en su tratamiento nutricional posterior.

#### 3.2 Riesgos

Lo suplementos nutricionales, contienen ingredientes cuya seguridad ha sido demostrada en la práctica médica. Sin embargo, en caso de que experimente síntomas de intolerancia gastrointestinal (diarreas, vómitos, etc.) que le preocupen, puede consultar al médico en cualquier momento.

Debe saber que las pruebas a las que será sometido a lo largo del estudio no supondrán ningún riesgo para su salud. Es posible, que al realizar las extracciones de sangre, pueda aparecer algún síntoma inflamatorio con enrojecimiento: dolor, y en ocasiones un pequeño hematoma que suele ser transitorio.

### 4. Su participación es voluntaria

Si desea participar en este estudio debe comunicárselo a su médico. Su participación es voluntaria. Debe saber que en cualquier momento puede decidir abandonar su participación, comunicándoselo a su médico sin tener que dar ninguna razón. En este caso, se le preguntará si su decisión está relacionada con algún acontecimiento adverso. Tanto si no quiere participar como si abandona el estudio, será tratado según la práctica clínica habitual.

Su médico también podrá retirarle de este estudio si así lo creyera conveniente; también por no acudir a las visitas previstas o por no tomar el suplemento como se le haya indicado.

### 5. Revisión de Documentos Originales, Confidencialidad y Protección de Datos de Carácter Personal

## 5.1 Confidencialidad y revisión de documentos

Comprende y consiente que con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, será preciso que representantes de las autoridades sanitarias y/o miembros del Comité Ético de Investigación Clínica, tengan acceso a su historia clínica comprometiéndose a la más estricta confidencialidad.

De acuerdo con la ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y los derechos ARCO (acceso, rectificación, oposición y cancelación), se garantiza a las personas el poder de control sobre los datos personales que se le requieran (por ejemplo: edad, sexo, datos de salud) los cuales son necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada bajo condiciones de seguridad, con el propósito de determinar los resultados del estudio. Estos podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

## 6. Información que debe saber

### 6.1 Seguro

De acuerdo con la Legislación Española vigente, este tipo de estudio no requiere de ningún seguro que proporcione cobertura frente a eventuales adversidades ya que se trata de un alimento para usos médicos especiales ya comercializado, pero a pesar de esto y para mayores garantías dispondremos de un seguro para este estudio.

### 6.2 Información adicional

Ante cualquier eventualidad que pudiera surgir mientras está participando en este estudio o para cualquier pregunta sobre el mismo que quiera hacer tras leer este documento, por favor diríjase a:

Nombre del estudio	ESTUDIO PILOTO PARA COMPARAR DOS FÓRMULAS INMUNOMODULADORAS SOBRE EL NÚMERO DE INFECCIONES POSTCIRUGÍA EN PACIENTES CON CÁNCER OROFARINGEO Y MAXILOFACIAL
Nombre del médico	Dra. Carmen Gómez Candela.
Dirección	Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario La Paz (Madrid)
Teléfono	912777203

Se entregará copia de esta información del consentimiento firmado y fechado  
FORMULARIO DE ASENTIMIENTO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

#### Declaración del paciente

Yo, \_\_\_\_\_, he recibido información sobre este estudio de investigación. He sido informado de los procedimientos que debo seguir y los posibles riesgos y beneficios que puedo experimentar como resultado de mi participación en él. He leído la descripción de esta investigación (o la traducción a un idioma que comprendo) y he tenido la oportunidad de formular preguntas. Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento sin que ello suponga una pérdida de los beneficios a los que, de otro modo, pudiera tener derecho. Puedo ponerme en contacto con la Dra. Carmen Gómez Candela en cualquier momento para hacerle preguntas sobre este estudio. Finalmente confirmo mi participación en el estudio.

\_\_\_\_\_  
Nombre del participante

\_\_\_\_\_  
Firma del participante

\_\_\_\_\_  
Fecha

Nombre de la persona que dirige  
la conversación sobre el consentimiento  
informado

\_\_\_\_\_  
Firma de la persona que dirige  
la conversación sobre el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Fecha



## 2. ANEXO II: REGISTRO DE LA PALATABILIDAD DEL PRODUCTO

Días de valoración	1ª TOMA (Entre desayuno y comida)	2ª TOMA (Entre merienda y cena)
	Valoración del paladar	Valoración del paladar
1º Día	Nota: _____	Nota: _____
2º Día	Nota: _____	Nota: _____
3º Día	Nota: _____	Nota: _____
4º Día	Nota: _____	Nota: _____
5º Día	Nota: _____	Nota: _____
6º Día	Nota: _____	Nota: _____
7º Día	Nota: _____	Nota: _____
8º Día	Nota: _____	Nota: _____
9º Día	Nota: _____	Nota: _____
10º Día	Nota: _____	Nota: _____
<b>Total</b> (hecho por el investigador)		

**\*\* Valoración del paladar - elegir una nota a cada día:**

**Nota 5** – Me gusta el sabor del producto y lo tomo sin dificultad.

**Nota 4** – Me gusta el sabor del producto y lo tomo, pero con dificultad.

**Nota 3** – El sabor del producto es indiferente y lo tomo sin dificultad.

**Nota 2** – El sabor del producto es indiferente y lo tomo con dificultad.

**Nota 1** – No me gusta el sabor del producto, pero lo tomo.

**Nota 0** – No me gusta el sabor del producto y no voy a tomarlo.

### 3. ANEXO III: TOLERANCIA DEL PRODUCTO

#### CUESTIONARIO DE TOLERANCIA AL TRATAMIENTO

Nº DE PROTOCOLO:

INICIALES:

VISITA:

FECHA:

***Tolerancia***

***Cambios en la alimentación***

Nauseas

Acidez

Diarrea

Estreñimiento

Vientre hinchado

Mal aliento

Como más

Como igual

Como menos

En caso de dudas, contactar con el médico responsable del estudio:

Nombre del médico	Dr. Carmen Gómez Candela
Dirección	Hospital La Paz (Madrid) Unidad de Nutrición Clínica y Dietética
Teléfono	91-7277137

#### 4. ANEXO IV: HOJA DE NOTIFICACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS

DESCRIPCIÓN DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO	Fecha y hora <sup>1</sup> de inicio	Fecha y hora de fin	Intensidad <sup>2</sup>	AA grave o inesperado <sup>4</sup>	Relación con el Tratamiento <sup>3</sup>	Evolución	Acción tomada <sup>5</sup>
	Fecha: (día, mes, año);  Hora: (00:00 ó ND)	Fecha: (día, mes, año);  Hora: (00:00 ó ND)	1. leve 2. moderada 3. severa.	1. Sí 2. NO	0. No relacionada 1. Condicional 2. Posible 3. Probable 4. Altamente probable.	0. Resuelto 1. Persistente 2. Muerte 3. Desconocida	1. Ninguna 2. Tratamiento específico 3. Suspensión del tratamiento 4. Otros
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
6.							
7.							
8.							

#### ADMINISTRACIÓN DE MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Patología	Medicación (posología, vía admon, etc.)	Fecha inicio	Fecha fin	Comentarios

En caso de no poder precisar la hora, especificarlo como "ND"= No determinado

<sup>2</sup> Escala de intensidad	1. Leve	Momentánea, tolerada por el sujeto
	2. Moderada	Interfiere con la actividad normal del sujeto
	3. Severa	Imposibilita la actividad normal del sujeto
<sup>3</sup> Escala de causalidad	0. No relacionada	No cumple ninguno de los criterios abajo mencionados
	1. Condicional	Secuencia temporal razonable. No coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas
	2. Posible	No puede ser explicada por la situación clínica del sujeto
	3. Probable	Secuencia temporal razonable. Coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas. La reacción mejora o no tras la retirada del fármaco. Puede ser debida a la situación clínica del sujeto o a otros fármacos administrados concomitantemente.
	4. Altamente probable	Secuencia temporal razonable. Coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas. Mejora al interrumpir la administración del fármaco. No se explica por la situación clínica del sujeto
		Existe una secuencia temporal razonable en relación con la administración del fármaco o con los niveles plasmáticos o tisulares del mismo. La manifestación observada coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas del fármaco implicado. Mejora al interrumpir la administración del fármaco. Reaparece al administrarlo de nuevo

#### Anexo D Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA PARA MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	CODIGO DE PROTOCOLO (promotor)..... Nº EUDRACT/ Nº Protocolo AEMPS.....	Nº NOTIFICACION (Promotor)
Notificación realizada a Eudravigilance <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	PACIENTE Nº	Nº NOTIFICACION

# I INFORMACION SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

1a. PAÍS	2. FECHA DE NACIMIENTO			2a. EDAD	3. SEXO	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN		
	DÍA	MES	AÑO		<input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER			DÍA	MES	AÑO
7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).								8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/ DESENLAJE		
								<input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RA CLINICAMENTE RELEVANTE Desenlace  <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA RA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN SIN SECUELAS <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN CON SECUELAS <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO		

## II. INFORMACION DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VÍA	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO	FINAL	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		

## III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VÍA	22c. FECHAS DE INICIO	FINAL	22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)					

## IV. INFORMACION SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a. NOMBRE Y DIRECCION DEL PROMOTOR		24b. NOMBRE Y DIRECCION DEL INVESTIGADOR	
24c. CODIGO DE LABORATORIO (Nº AEMPS)	25a. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	24c. TECNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TELEFONO: FIRMA:	
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA AEM	25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO	

## 5. ANEXO V: CUESTIONARIO DE REGISTRO DE CONSUMO DE ALIMENTOS DE 3 DÍAS

CUESTIONARIO DE REGISTRO DEL CONSUMO DE ALIMENTOS DE 3 DÍAS	
Nº DE PROTOCOLO:	INICIALES:
VISITA:	FECHA:
<p><b>INSTRUCCIONES:</b></p> <p>En el presente cuestionario se deben anotar <b>todos los alimentos, bebidas, suplementos, dietéticos y preparados</b> consumidos durante el plazo de <b>tres días</b>, uno de los cuales debe ser de fin de semana.</p> <p>Para cada día dispone de dos hojas, la primera para anotar los alimentos consumidos por la mañana y la segunda para anotar los alimentos tomados por la tarde. Se deben registrar todos los alimentos, bebidas y preparados, sin olvidar aquellos que hayan sido tomados entre horas: cafés, cervezas, aperitivos, comprimidos, soluciones, golosinas.... No olvide los vasos de agua o de otras bebidas tomados en la comida o entre comidas.</p> <p>En la <b>primera columna</b> de cada hoja se deberán apuntar: la hora de comienzo y finalización de la comida, el lugar (casa, cafetería, restaurante...) y el menú global, indicando el modo de cocinado de los alimentos (patatas fritas, filete a la plancha...).</p> <p>En la <b>segunda columna</b> se detallarán todos los ingredientes de cada una de las comidas del día, aportando el máximo número de datos que sea posible, sobre los alimentos consumidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Indique, en caso de tenerla la marca comercial.</li> <li>- Especifique si el alimento es normal, bajo en calorías o enriquecido. Por ejemplo si la leche es entera, desnatada o semidesnatada o el yogurt entero, desnatado o enriquecido.</li> <li>- Tipo de queso: en porciones, manchego, roquefort....</li> <li>- Tipo de aceite (oliva, girasol...).</li> <li>- Mantequilla o margarina.</li> <li>- Pan blanco, integral o de molde.</li> </ul> <p>En la <b>última de las columnas</b> se debe indicar la cantidad de cada alimento que se ha tomado con la mayor precisión posible. Los mejores resultados se obtienen por pesada de cada uno de los productos consumidos, indicando si el alimento ha sido pesado en crudo o cocinado, y no olvide descontar o anotar como sobras los restos que deje sin consumir. En caso de que sea imposible proceder a pesar los alimentos, especifique la cantidad en medidas caseras: vasos, tazas, cucharadas..., por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bebidas: las cantidades se pueden expresar en vasos, tazas, copas... de no disponer de medidas de volumen.</li> <li>- Sopas, caldos o purés: emplee tazas o platos (grande, mediano o pequeño).</li> <li>- Carnes, pescados, verduras, hortalizas y frutas: estime la cantidad consumida teniendo en cuenta la cantidad comprada y el número de piezas o porciones que entraron en la compra. De no tener estos datos indique número y tamaño de las porciones consumidas.</li> <li>- Legumbres: considere el tamaño del envase del que se partía y divídalo entre el número de raciones resultantes en el caso de que fueran todas iguales. O bien señale el tamaño aproximado de la ración indicando número de cucharadas o cazos servidos, tamaño del plato...</li> <li>- Aceite: indique el número y tipo de cucharadas (soperas, postre o café) añadidas a los guisos. En el caso de la fritura, reste las cucharadas que quedaron en la sartén, de las echadas al comenzar el proceso de fritura y reparta la cantidad resultante entre el número de piezas fritas, o entre el número de comensales, en el caso de que todos tomaran igual cantidad de alimentos.</li> <li>- Salsas o azúcar: apunte el número de cucharadas, su tamaño y si son rasas o colmadas. Para las salsas especifique si se tomaron o se dejaron, total o parcialmente, en el plato.</li> <li>- Pan: indique número de rebanadas o trozos y tamaño aproximado de las porciones consumidas.</li> <li>- Embutidos: anote el número de lonchas y su grosor.</li> <li>- En los alimentos precocinados, indique la marca y adjunte la composición, en caso de tenerla.</li> <li>- En el caso de preparados, suplementos o dietéticos indique el número de comprimidos, sobres, cucharadas... y la marca. De ser posible adjunte una fotocopia de la composición.</li> </ul>	

Ejemplo:

Desayuno 9.15-9.30 En casa	Leche con cereales  Pan con mantequilla	1 vaso de leche semidesnatada (250 ml)  1 trozo de pan integral (1/4 de barra) 1 cucharilla de mantequilla
Media mañana 11.00-11.05 Colegio	1 manzana	1 unidad pequeña
Comida 13.30-14.00 Colegio	Guisantes con patatas Huevos fritos con pisto  Tarta de fresa	1 plato de postre 2 huevos 5 cucharadas de pisto Un trozo de tarta (3 dedos de largo)
Merienda		
Cena En casa	Ensalada de lechuga con tomate aliñada con aceite y sal  Berenjena rebozada Salmón con espárragos a la plancha	2 hojas grande de lechuga ½ tomate 1 ½ cucharada de aceite 3 rodajas de berenjena Un filete mediano (120g) 2 unidades de espárragos
Unidades de medidas de apoyo: Cucharadita de moka = 2,5 gramos Cucharadita de café = 5 gramos Cuchara de sopa = 10 gramos Cucharón de servir o cazo = 75 gramos Vaso normal = 200cc Vaso vino = 100 cc Vaso caña = 150 cc Taza = 250 cc Tazón, bol = 300 cc Taza café = 100 cc Plato hondo lleno = 225 cc Plato hondo medio lleno = 150 cc		

Cualquier duda o aclaración, puede anotarla en la parte posterior de las hojas del cuestionario

DÍA 1:		FECHA:
ALIMENTOS, BEBIDAS, SUPLEMENTOS Y DIETÉTICOS CONSUMIDOS POR LA MAÑANA		
DESAYUNO	Alimentos (Ingredientes del menú)	Cantidad (g) o tamaño de las porciones
Hora de inicio: Hora de finalización: Lugar: Menú:		
MEDIA MAÑANA		
Hora de inicio: Hora de finalización: Lugar: Menú:		
COMIDA		
Hora de inicio: Hora de finalización: Lugar: Menú:		

DÍA 1:		FECHA:
ALIMENTOS, BEBIDAS, SUPLEMENTOS Y DIETÉTICOS CONSUMIDOS POR LA TARDE		
MERIENDA	Alimentos (Ingredientes del menú)	Cantidad (g) o tamaño de las porciones
Hora de inicio: Hora de finalización: Lugar: Menú:		
CENA		
Hora de inicio: Hora de finalización: Lugar: Menú:		
COMIDA ENTRE HORAS NO ESPECIFICADA ANTES		
Hora de inicio: Hora de finalización: Lugar: Menú:		
Hora de inicio: Hora de finalización: Lugar: Menú:		



## 6. ANEXO VI: VALORACIÓN GLOBAL SUBJETIVA

Modificado de Detsky y As y cols: JPEN 1987. 11:8-13

---

### A. Historia clínica

---

#### 1. Peso corporal

Pérdida en los últimos 6 meses

Total: \_\_\_\_\_ Porcentaje: \_\_\_\_\_%

Variaciones en las últimas dos semanas:

- ☐ Aumento
- ☐ Sin cambio
- ☐ El Disminución

#### 2. Cambios en el aporte dietético

NO

SÍ Duración \_\_\_\_\_ semanas. Tipo:

- ☐ Dieta oral sólida insuficiente
- ☐ Dieta oral líquida hipocalórica
- ☐ Dieta oral líquida exclusivamente
- ☐ Ayuno completo

#### 3. Síntomas gastrointestinales de duración superior a 2 semanas

- ☐ Ninguno
- ☐ Náuseas
- ☐ Vómitos
- ☐ Diarrea
- ☐ Disfagia
- ☐ Dolor abdominal
- ☐ Anorexia

#### 4. Capacidad funcional

- ☐ Completa
- ☐ Disfunción Duración \_\_\_\_\_ semanas. Tipo:
  - ☐ Trabajo limitado
  - ☐ Ambulante
  - ☐ Encamado

#### 5. Enfermedad y su relación con los requerimientos nutricionales

Demandas metabólicas (estrés):

Diagnóstico primario

- ☐ No estrés
- ☐ Estrés bajo
- ☐ Estrés moderado
- ☐ Estrés alto

---

### B. Examen físico

(Para cada opción especificar: 0 = normal; 1+ = leve; 2+ = moderado; 3+ = severo)

---

Pérdida de grasa subcutánea (tríceps, tórax ): \_\_\_\_\_

Edemas maleolares: \_\_\_\_\_

Ascitis: \_\_\_\_\_

Pérdida de masa corporal (cuádriceps, deltoides): \_\_\_\_\_

Edemas sacros: \_\_\_\_\_

---

---

### C. Estimación de la VSG (seleccionar una opción)

---

A = Bien nutrido

B = Riesgo o sospecha de desnutrición

C = Desnutrición severa

---



## BIBLIOGRAFÍA

---



1. AJCC, editor. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer; 2010.
2. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016 Mar;91(3):386-96.
3. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2008 Apr;83(4):489-501.
4. Winn DM, Lee YC, Hashibe M, Boffetta P. The INHANCE consortium: toward a better understanding of the causes and mechanisms of head and neck cancer. *Oral Dis.* 2015 Sep;21(6):685-93.
5. Gupta B, Johnson NW, Kumar N. Global Epidemiology of Head and Neck Cancers: A Continuing Challenge. *Oncology.* 2016;91(1):13-23.
6. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, Tong ZY, Xiao W, Kahle L, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA.* 2012 Feb 15;307(7):693-703.
7. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10;29(32):4294-301.
8. Lechner M, Fenton T, West J, Wilson G, Feber A, Henderson S, et al. Identification and functional validation of HPV-mediated hypermethylation in head and neck squamous cell carcinoma. *Genome Med.* 2013;5(2):15.
9. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Feb 20;100(4):261-9.
10. AJCC, editor. AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition. New York: Springer; 2016.
11. Chuang SC, Jenab M, Heck JE, Bosetti C, Talamini R, Matsuo K, et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control.* 2012 Jan;23(1):69-88.
12. Galeone C, Edefonti V, Parpinel M, Leoncini E, Matsuo K, Talamini R, et al. Folate intake and the risk of oral cavity and pharyngeal cancer: a pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer.* 2015 Feb 15;136(4):904-14.
13. Leoncini E, Edefonti V, Hashibe M, Parpinel M, Cadoni G, Ferraroni M, et al. Carotenoid intake and head and neck cancer: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Eur J Epidemiol.* 2016 Apr;31(4):369-83.
14. Edefonti V, Hashibe M, Parpinel M, Turati F, Serraino D, Matsuo K, et al. Natural vitamin C intake and the risk of head and neck cancer: A pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer.* 2015 Jul 15;137(2):448-62.
15. Li Q, Chuang SC, Eluf-Neto J, Menezes A, Matos E, Koifman S, et al. Vitamin or mineral supplement intake and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Cancer.* 2012 Oct 01;131(7):1686-99.
16. Lubin JH, Muscat J, Gaudet MM, Olshan AF, Curado MP, Dal Maso L, et al. An examination of male and female odds ratios by BMI, cigarette smoking, and alcohol consumption for cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx in pooled data from 15 case-control studies. *Cancer Causes Control.* 2011 Sep;22(9):1217-31.
17. Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, Arzani D, Petrelli L, Paludetti G, et al. Adult height and head and neck cancer: a pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Eur J Epidemiol.* 2014 Jan;29(1):35-48.
18. Negri E, Boffetta P, Berthiller J, Castellsague X, Curado MP, Dal Maso L, et al. Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer.* 2009 Jan 15;124(2):394-401.

- 19.Chen D, Truong T, Gaborieau V, Byrnes G, Chabrier A, Chuang SC, et al. A sex-specific association between a 15q25 variant and upper aerodigestive tract cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Apr;20(4):658-64.
- 20.Chuang SC, Agudo A, Ahrens W, Anantharaman D, Benhamou S, Boccia S, et al. Sequence Variants and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the INHANCE Consortium. *Front Oncol.* 2011;1:13.
- 21.McKay JD, Truong T, Gaborieau V, Chabrier A, Chuang SC, Byrnes G, et al. A genome-wide association study of upper aerodigestive tract cancers conducted within the INHANCE consortium. *PLoS Genet.* 2011 Mar;7(3):e1001333.
- 22.Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med.* 1991 Jun 13;324(24):1685-90.
- 23.Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Mar 01;31(7):845-52.
- 24.Holsinger FC. Swing of the pendulum: optimizing functional outcomes in larynx cancer. *Curr Oncol Rep.* 2008 Mar;10(2):170-5.
- 25.Sanchez-Cuadrado I, Castro A, Bernaldez R, Del Palacio A, Gavilan J. Oncologic outcomes after supracricoid partial laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Jun;144(6):910-4.
- 26.Castro A, Sanchez-Cuadrado I, Bernaldez R, Del Palacio A, Gavilan J. Laryngeal function preservation following supracricoid partial laryngectomy. *Head Neck.* 2012 Feb;34(2):162-7.
- 27.Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 01;24(22):3693-704.
- 28.Sanabria A, Chaves AL, Kowalski LP, Wolf GT, Saba NF, Forastiere AA, et al. Organ preservation with chemoradiation in advanced laryngeal cancer: The problem of generalizing results from randomized controlled trials. *Auris Nasus Larynx.* 2017 Feb;44(1):18-25.
- 29.Suárez O. El problema de las metástasis linfáticas y alejadas del cáncer de laringe e hipofaringe. *Revista de Otorrinolaringología (Santiago de Chile).* 1963: 23:83-99.
- 30.Bocca E, Pignataro O, Sasaki CT. Functional neck dissection. A description of operative technique. *Arch Otolaryngol.* 1980 Sep;106(9):524-7.
- 31.Gavilán J HJ, De Santo LW, Gavilan C., editor. Functional and selective neck dissection New York: Thieme; 2002.
- 32.Ferlito A, Gavilan J, Buckley JG, Shaha AR, Miodonski AJ, Rinaldo A. Functional neck dissection: Fact and fiction. *Head Neck.* 2001 Sep;23(9):804-8.
- 33.Gavilán J, Herranz J, Martín L. Functional neck dissection: The Latin approach. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2004;15(3):168-75.
- 34.Robbins KT, Bradford CR, Rodrigo JP, Suarez C, de Bree R, Kowalski LP, et al. Removing the Taboo on the Surgical Violation (Cut-Through) of Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Oct 01;142(10):1010-3.
- 35.Benito J, Holsinger FC, Perez-Martin A, Garcia D, Weinstein GS, Laccourreye O. Aspiration after supracricoid partial laryngectomy: Incidence, risk factors, management, and outcomes. *Head Neck.* 2011 May;33(5):679-85.
- 36.Tomeh C, Holsinger FC. Laryngeal cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Apr;22(2):147-53.
- 37.Holsinger FC, Tomeh C, Moore MW, Yan W, Chen C, Laccourreye O. Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy: surgical technique illustrated in the anatomy laboratory. *Head Neck.* 2015 Jun;37(6):906-8.

- 38.Hayden RE, Nagel TH. The evolving role of free flaps and pedicled flaps in head and neck reconstruction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Aug;21(4):305-10.
- 39.Nagel TH, Hayden RE. Advantages and limitations of free and pedicled flaps in reconstruction of pharyngoesophageal defects. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Oct;22(5):407-13.
- 40.Paderno A, Piazza C, Bresciani L, Vella R, Nicolai P. Microvascular head and neck reconstruction after (chemo)radiation: facts and prejudices. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Apr;24(2):83-90.
- 41.Yoder MG, Krause CJ, Kwyer TA. Infectious and noninfectious complications in major head and neck surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* (1979). 1979 Nov-Dec;87(6):797-806.
- 42.Coleman JJ, 3rd. Complications in head and neck surgery. *Surg Clin North Am.* 1986 Feb;66(1):149-67.
- 43.Roy MC, Perl TM. Basics of surgical-site infection surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997 Sep;18(9):659-68.
- 44.Delgado-Rodriguez M, Gomez-Ortega A, Llorca J, Lecuona M, Dierssen T, Sillero-Arenas M, et al. Nosocomial infection, indices of intrinsic infection risk, and in-hospital mortality in general surgery. *J Hosp Infect.* 1999 Mar;41(3):203-11.
- 45.Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992 Oct;13(10):606-8.
- 46.Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control.* 1999 Apr;27(2):97-132; quiz 3-4; discussion 96.
- 47.Lee DH, Kim SY, Nam SY, Choi SH, Choi JW, Roh JL. Risk factors of surgical site infection in patients undergoing major oncological surgery for head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2011 Jun;47(6):528-31.
- 48.Dedivitis RA, Aires FT, Cernea CR, Brandao LG. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: systematic review of risk factors. *Head Neck.* 2015 Nov;37(11):1691-7.
- 49.Arriaga MA, Kanel KT, Johnson JT, Myers EN. Medical complications in total laryngectomy: incidence and risk factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990 Aug;99(8):611-5.
- 50.Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med.* 1991 Sep 16;91(3B):152S-7S.
- 51.Ercole FF, Starling CE, Chianca TC, Carneiro M. Applicability of the national nosocomial infections surveillance system risk index for the prediction of surgical site infections: a review. *Braz J Infect Dis.* 2007 Feb;11(1):134-41.
- 52.Grandis JR, Snyderman CH, Johnson JT, Yu VL, D'Amico F. Postoperative wound infection. A poor prognostic sign for patients with head and neck cancer. *Cancer.* 1992 Oct 15;70(8):2166-70.
- 53.Girod DA, McCulloch TM, Tsue TT, Weymuller EA, Jr. Risk factors for complications in clean-contaminated head and neck surgical procedures. *Head Neck.* 1995 Jan-Feb;17(1):7-13.
- 54.de Melo GM, Ribeiro KC, Kowalski LP, Deheinzelin D. Risk factors for postoperative complications in oral cancer and their prognostic implications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001 Jul;127(7):828-33.
- 55.Penel N, Fournier C, Lefebvre D, Lefebvre JL. Multivariate analysis of risk factors for wound infection in head and neck squamous cell carcinoma surgery with opening of mucosa. Study of 260 surgical procedures. *Oral Oncol.* 2005 Mar;41(3):294-303.

56. Lotfi CJ, Cavalcanti Rde C, Costa e Silva AM, Latorre Mdo R, Ribeiro Kde C, Carvalho AL, et al. Risk factors for surgical-site infections in head and neck cancer surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Jan;138(1):74-80.
57. Ogiwara H, Takeuchi K, Majima Y. Risk factors of postoperative infection in head and neck surgery. *Auris Nasus Larynx.* 2009 Aug;36(4):457-60.
58. Lin HW, Bhattacharyya N. Contemporary assessment of medical morbidity and mortality in head and neck surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Mar;146(3):385-9.
59. Weber RS, Hankins P, Rosenbaum B, Raad I. Nonwound infections following head and neck oncologic surgery. *Laryngoscope.* 1993 Jan;103(1 Pt 1):22-7.
60. McCulloch TM, Jensen NF, Girod DA, Tsue TT, Weymuller EA, Jr. Risk factors for pulmonary complications in the postoperative head and neck surgery patient. *Head Neck.* 1997 Aug;19(5):372-7.
61. Semenov YR, Starmer HM, Gourin CG. The effect of pneumonia on short-term outcomes and cost of care after head and neck cancer surgery. *Laryngoscope.* 2012 Sep;122(9):1994-2004.
62. Kleven RM, Edwards JR, Richards CL, Jr., Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep.* 2007 Mar-Apr;122(2):160-6.
63. Saint S, Meddings JA, Calfee D, Kowalski CP, Krein SL. Catheter-associated urinary tract infection and the Medicare rule changes. *Ann Intern Med.* 2009 Jun 16;150(12):877-84.
64. Chan JY, Semenov YR, Gourin CG. Postoperative urinary tract infection and short-term outcomes and costs in head and neck cancer surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Apr;148(4):602-10.
65. Conway LJ, Larson EL. Guidelines to prevent catheter-associated urinary tract infection: 1980 to 2010. *Heart Lung.* 2012 May;41(3):271-83.
66. CDC. Catheter-associated urinary tract infection (CAUTI) event. 2017; Available from: <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/7psccauticurrent.pdf>.
67. Meijers JM, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Schols JM, Soeters PB, Halfens RJ. Defining malnutrition: mission or mission impossible? *Nutrition.* 2010 Apr;26(4):432-40.
68. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2008 Feb;27(1):5-15.
69. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012 May;36(3):275-83.
70. Alshadwi A, Nadershah M, Carlson ER, Young LS, Burke PA, Daley BJ. Nutritional considerations for head and neck cancer patients: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Nov;71(11):1853-60.
71. Monteleone P. New frontiers in endocrinology of eating disorders. *Curr Top Behav Neurosci.* 2011;6:189-208.
72. Ramírez S, Gutiérrez I, Domínguez A, Barba C. Respuesta metabólica al trauma. *Medicrit.* 2008;5(4):130-3.
73. Mick R, Vokes EE, Weichselbaum RR, Panje WR. Prognostic factors in advanced head and neck cancer patients undergoing multimodality therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991 Jul;105(1):62-73.
74. Silander E, Nyman J, Hammerlid E. An exploration of factors predicting malnutrition in patients with advanced head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2013 Oct;123(10):2428-34.



- 75.van Bokhorst-de van der Schueren MA, van Leeuwen PA, Sauerwein HP, Kuik DJ, Snow GB, Quak JJ. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck*. 1997 Aug;19(5):419-25.
- 76.Gourin CG, Couch ME, Johnson JT. Effect of weight loss on short-term outcomes and costs of care after head and neck cancer surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014 Feb;123(2):101-10.
- 77.Campos del Portillo R, Palma Milla S, Garcia Vaquez N, Plaza Lopez B, Bermejo Lopez L, Riobo Servan P, et al. Assessment of nutritional status in the healthcare setting in Spain. *Nutr Hosp*. 2015 Feb 26;31 Suppl 3:196-208.
- 78.Mueller C, Compher C, Ellen DM. A.S.P.E.N. clinical guidelines: Nutrition screening, assessment, and intervention in adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011 Jan;35(1):16-24.
- 79.Gomez-Candela C, Serrano Labajos R, Garcia-Vazquez N, Valero Perez M, Morato Martinez M, Santurino Fontecha C, et al. [Complete process of implantation of a nutritional risk screening system in the University Hospital La Paz, Madrid]. *Nutr Hosp*. 2013 Nov 01;28(6):2165-74.
- 80.Villalobos Gamez JL, Garcia-Almeida JM, Guzman de Damas JM, Rioja Vazquez R, Osorio Fernandez D, Rodriguez-Garcia LM, et al. [INFORNUT process: validation of the filter phase-FILNUT--and comparison with other methods for the detection of early hospital hyponutrition]. *Nutr Hosp*. 2006 Jul-Aug;21(4):491-504.
- 81.Burke BS. The diet history as a tool in research. *J Am Diet Assoc*. 1947;23:1041-6.
- 82.Moran Fagundez LJ, Rivera Torres A, Gonzalez Sanchez ME, de Torres Aured ML, Perez Rodrigo C, Irlas Rocamora JA. Diet history: Method and applications. *Nutr Hosp*. 2015 Feb 26;31 Suppl 3:57-61.
- 83.OMS. Datos sobre la obesidad. 2017 [29 de Marzo de 2017]; Available from: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>.
- 84.Gómez -Cándela C, Martín G, Cos A, Iglesias C, Castillo R. Evaluación del estado nutricional en el paciente oncológico. En: Soporte nutricional en el paciente oncológico. [Monografía en Internet]. Bristol-Myers Squibb; 2004; Available from: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap\\_04.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap_04.pdf).
- 85.Tuten MB, Wogt S, Dasse F, Leider Z. Utilization of prealbumin as a nutritional parameter. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1985 Nov-Dec;9(6):709-11.
- 86.Wang ZM, Heshka S, Pierson RN, Jr., Heymsfield SB. Systematic organization of body-composition methodology: an overview with emphasis on component-based methods. *Am J Clin Nutr*. 1995 Mar;61(3):457-65.
- 87.Bohannon RW. Muscle strength: clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015 Sep;18(5):465-70.
- 88.Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1987 Jan-Feb;11(1):8-13.
- 89.Ottery FD. Rethinking nutritional support of the cancer patient: the new field of nutritional oncology. *Semin Oncol*. 1994 Dec;21(6):770-8.
- 90.Gómez-Candela C, Luengo LM, Cos AI, Martínez-Roque V, Iglesias C, Zamora P, et al. Valoración global subjetiva en el paciente neoplásico. *Nutrición Hospitalaria*. 2003;18:353-7.
- 91.Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003 Jun;22(3):321-36.
- 92.Pfister D, Spencer S, Brizel D. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) head and neck cancers version 1.2015.© 2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Inc, Available from URL: [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org) [accessed February 2, 2015]. 2015.



93. Alvarez Hernandez J, Pelaez Torres N, Munoz Jimenez A. Clinical use of enteral nutrition. *Nutr Hosp*. 2006 May;21 Suppl 2:85-97, 87-99.
94. Braga M, Wischmeyer PE, Drover J, Heyland DK. Clinical evidence for pharmaconutrition in major elective surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013 Sep;37(5 Suppl):66S-72S.
95. Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ*. 2001 Oct 06;323(7316):773-6.
96. Dudrick SJ, Pimiento JM. Parenteral nutrition and nutritional support of surgical patients: reflections, controversies, and challenges. *Surg Clin North Am*. 2011 Jun;91(3):675-92.
97. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2016 Aug 06.
98. McClave SA, Kozar R, Martindale RG, Heyland DK, Braga M, Carli F, et al. Summary points and consensus recommendations from the North American Surgical Nutrition Summit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013 Sep;37(5 Suppl):99S-105S.
99. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009 May-Jun;33(3):277-316.
100. Grant DG, Bradley PT, Pothier DD, Bailey D, Caldera S, Baldwin DL, et al. Complications following gastrostomy tube insertion in patients with head and neck cancer: a prospective multi-institution study, systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2009 Apr;34(2):103-12.
101. Ahmed S, Travis J, Mehanna H. Re-feeding syndrome in head and neck--prevention and management. *Oral Oncol*. 2011 Sep;47(9):792-6.
102. Hearing SD. Refeeding syndrome. *BMJ*. 2004 Apr 17;328(7445):908-9.
103. Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition*. 2001 Jul-Aug;17(7-8):632-7.
104. Waitzberg DL, Ravacci GR, Raslan M. [Hospital hyponutrition]. *Nutr Hosp*. 2011 Mar-Apr;26(2):254-64.
105. NICE. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. 2006 [3 de abril de 2017]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg32/chapter/1-Guidance#what-to-give-in-hospital-and-the-community>.
106. Santora R, Kozar RA. Molecular mechanisms of pharmaconutrients. *J Surg Res*. 2010 Jun 15;161(2):288-94.
107. Alexander JW, Supp DM. Role of Arginine and Omega-3 Fatty Acids in Wound Healing and Infection. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014 Nov 1;3(11):682-90.
108. Chang CI, Liao JC, Kuo L. Arginase modulates nitric oxide production in activated macrophages. *Am J Physiol*. 1998 Jan;274(1 Pt 2):H342-8.
109. Aida T, Furukawa K, Suzuki D, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, et al. Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Surgery*. 2014 Jan;155(1):124-33.
110. Ochoa JB, Bernard AC, O'Brien WE, Griffen MM, Maley ME, Rockich AK, et al. Arginase I expression and activity in human mononuclear cells after injury. *Ann Surg*. 2001 Mar;233(3):393-9.
111. Heyland DK, Samis A. Does immunonutrition in patients with sepsis do more harm than good? *Intensive Care Med*. 2003 May;29(5):669-71.

112. Matsuda A, Furukawa K, Takasaki H, Suzuki H, Kan H, Tsuruta H, et al. Preoperative oral immune-enhancing nutritional supplementation corrects TH1/TH2 imbalance in patients undergoing elective surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2006 Apr;49(4):507-16.
113. de Jonge WJ, Kwikkers KL, te Velde AA, van Deventer SJ, Nolte MA, Mebius RE, et al. Arginine deficiency affects early B cell maturation and lymphoid organ development in transgenic mice. *J Clin Invest*. 2002 Nov;110(10):1539-48.
114. Razzak A, Aldrich C, Babcock TA, Saied A, Espat NJ. Attenuation of iNOS in an LPS-stimulated macrophage model by omega-3 fatty acids is independent of COX-2 derived PGE2. *J Surg Res*. 2008 Apr;145(2):244-50.
115. Novak TE, Babcock TA, Jho DH, Helton WS, Espat NJ. NF-kappa B inhibition by omega -3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003 Jan;284(1):L84-9.
116. Babcock TA, Kurland A, Helton WS, Rahman A, Anwar KN, Espat NJ. Inhibition of activator protein-1 transcription factor activation by omega-3 fatty acid modulation of mitogen-activated protein kinase signaling kinases. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003 May-Jun;27(3):176-80; discussion 81.
117. Aldridge C, Razzak A, Babcock TA, Helton WS, Espat NJ. Lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophage inducible nitric oxide synthase and nitric oxide production is decreased by an omega-3 fatty acid lipid emulsion. *J Surg Res*. 2008 Oct;149(2):296-302.
118. Singer P, Theilla M, Fisher H, Gibstein L, Grozovski E, Cohen J. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2006 Apr;34(4):1033-8.
119. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med*. 1999 Aug;27(8):1409-20.
120. Gil A. Modulation of the immune response mediated by dietary nucleotides. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Aug;56 Suppl 3:S1-4.
121. Iwasa Y, Iwasa M, Ohmori Y, Fukutomi T, Ogoshi S. The effect of the administration of nucleosides and nucleotides for parenteral use. *Nutrition*. 2000 Jul-Aug;16(7-8):598-602.
122. Kulkarni AD, Rudolph FB, Van Buren CT. The role of dietary sources of nucleotides in immune function: a review. *J Nutr*. 1994 Aug;124(8 Suppl):1442S-6S.
123. Uauy R, Quan R, Gil A. Role of nucleotides in intestinal development and repair: implications for infant nutrition. *J Nutr*. 1994 Aug;124(8 Suppl):1436S-41S.
124. Kulkarni A, Fanslow W, Higley H, Pizzini R, Rudolph F, Van Buren C. Expression of immune cell surface markers in vivo and immune competence in mice by dietary nucleotides. *Transplant Proc*. 1989 Feb;21(1 Pt 1):121-4.
125. Kles KA, Tappenden KA. Hypoxia differentially regulates nutrient transport in rat jejunum regardless of luminal nutrient present. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002 Dec;283(6):G1336-42.
126. Kim H. Glutamine as an immunonutrient. *Yonsei Med J*. 2011 Nov;52(6):892-7.
127. Benn CS. We Need Studies of the Mortality Effect of Vitamin A Supplementation, Not Surveys of Vitamin A Deficiency. *Nutrients*. 2017 Mar 15;9(3).
128. Rech M, To L, Tovbin A, Smoot T, Mlynarek M. Heavy metal in the intensive care unit: a review of current literature on trace element supplementation in critically ill patients. *Nutr Clin Pract*. 2014 Feb;29(1):78-89.
129. Heyland DK, Dhaliwalm R, Day A, Drover J, Cote H, Wischmeyer P. Optimizing the dose of glutamine dipeptides and antioxidants in critically ill patients: a phase I dose-finding study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2007 Mar-Apr;31(2):109-18.

- 130.Moya P, Miranda E, Soriano-Irigaray L, Arroyo A, Aguilar MD, Bellon M, et al. Perioperative immunonutrition in normo-nourished patients undergoing laparoscopic colorectal resection. *Surg Endosc.* 2016 Nov;30(11):4946-53.
- 131.Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010 Jul-Aug;34(4):378-86.
- 132.Cerantola Y, Hubner M, Grass F, Demartines N, Schafer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2011 Jan;98(1):37-48.
- 133.Snyderman CH, Kachman K, Molseed L, Wagner R, D'Amico F, Bumpous J, et al. Reduced postoperative infections with an immune-enhancing nutritional supplement. *Laryngoscope.* 1999 Jun;109(6):915-21.
- 134.Casas Rodera P, de Luis DA, Gomez Candela C, Culebras JM. Immunoenhanced enteral nutrition formulas in head and neck cancer surgery: a systematic review. *Nutr Hosp.* 2012 May-Jun;27(3):681-90.
- 135.Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer PE, Ochoa JB, Heyland DK. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg.* 2011 Mar;212(3):385-99, 99 e1.
- 136.Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, Jamieson GG, Jagannath P, Hwang TL, et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg.* 2006 Aug;30(8):1592-604.
- 137.Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Ann Surg.* 2012 Jun;255(6):1060-8.
- 138.Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr.* 2006 Apr;25(2):224-44.
- 139.De Luis DA, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC, Martin T, Ventosa M. A randomized double-blind clinical trial with two different doses of arginine enhanced enteral nutrition in postsurgical cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010 Nov;14(11):941-5.
- 140.Casas-Rodera P, Gomez-Candela C, Benitez S, Mateo R, Armero M, Castillo R, et al. Immunoenhanced enteral nutrition formulas in head and neck cancer surgery: a prospective, randomized clinical trial. *Nutr Hosp.* 2008 Mar-Apr;23(2):105-10.
- 141.Stableforth WD, Thomas S, Lewis SJ. A systematic review of the role of immunonutrition in patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Feb;38(2):103-10.
- 142.Vidal-Casariogo A, Calleja-Fernandez A, Villar-Taibo R, Kyriakos G, Ballesteros-Pomar MD. Efficacy of arginine-enriched enteral formulas in the reduction of surgical complications in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2014 Dec;33(6):951-7.
- 143.Falewee MN, Schilf A, Boufflers E, Cartier C, Bachmann P, Pressoir M, et al. Reduced infections with perioperative immunonutrition in head and neck cancer: exploratory results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. *Clin Nutr.* 2014 Oct;33(5):776-84.
- 144.Shirakawa H, Kinoshita T, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M. Compliance with and effects of preoperative immunonutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012 May;19(3):249-58.
- 145.Kubota K, Kuroda J, Yoshida M, Okada A, Deguchi T, Kitajima M. Preoperative oral supplementation support in patients with esophageal cancer. *J Nutr Health Aging.* 2014 Apr;18(4):437-40.

- 146.Silvestri S, Franchello A, Deiro G, Galletti R, Cassine D, Campa D, et al. Preoperative oral immunonutrition versus standard preoperative oral diet in well nourished patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Int J Surg*. 2016 Jul;31:93-9.
- 147.Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*. 2002 Jun;122(7):1763-70.
- 148.Senkal M, Kemen M, Homann HH, Eickhoff U, Baier J, Zumbel V. Modulation of postoperative immune response by enteral nutrition with a diet enriched with arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients with upper gastrointestinal cancer. *Eur J Surg*. 1995 Feb;161(2):115-22.
- 149.McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016 Feb;40(2):159-211.
- 150.Osland E, Yunus RM, Khan S, Memon MA. Early versus traditional postoperative feeding in patients undergoing resectional gastrointestinal surgery: a meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011 Jul;35(4):473-87.
- 151.Bertrand J, Siegler N, Murez T, Poinas G, Segui B, Ayuso D, et al. Impact of preoperative immunonutrition on morbidity following cystectomy for bladder cancer: a case-control pilot study. *World J Urol*. 2014 Feb;32(1):233-7.
- 152.Xin Y, Cai H, Wu L, Cui Y. The Effect of Immunonutrition on the Postoperative Complications in Thymoma with Myasthenia Gravis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8781740.
- 153.Alito MA, de Aguiar-Nascimento JE. Multimodal perioperative care plus immunonutrition versus traditional care in total hip arthroplasty: a randomized pilot study. *Nutr J*. 2016 Apr 02;15:34.
- 154.Celik JB, Gezginc K, Ozcelik K, Celik C. The role of immunonutrition in gynecologic oncologic surgery. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2009;30(4):418-21.
- 155.Jahani M, Azadbakht M, Norooznezhad F, Mansouri K. L-arginine alters the effect of 5-fluorouracil on breast cancer cells in favor of apoptosis. *Biomed Pharmacother*. 2017 Apr;88:114-23.
- 156.Miraki-Moud F, Ghazaly E, Ariza-McNaughton L, Hodby KA, Clear A, Anjos-Afonso F, et al. Arginine deprivation using pegylated arginine deiminase has activity against primary acute myeloid leukemia cells in vivo. *Blood*. 2015 Jun 25;125(26):4060-8.
- 157.Feun L, You M, Wu CJ, Kuo MT, Wangpaichitr M, Spector S, et al. Arginine deprivation as a targeted therapy for cancer. *Curr Pharm Des*. 2008;14(11):1049-57.
- 158.Buijs N, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Langius JA, Leemans CR, Kuik DJ, Vermeulen MA, et al. Perioperative arginine-supplemented nutrition in malnourished patients with head and neck cancer improves long-term survival. *Am J Clin Nutr*. 2010 Nov;92(5):1151-6.
- 159.Braga M, Gianotti L. Preoperative immunonutrition: cost-benefit analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005 Jan-Feb;29(1 Suppl):S57-61.
- 160.Reis AM, Kabke GB, Fruchtenicht AV, Barreiro TD, Moreira LF. Cost-Effectiveness of Perioperative Immunonutrition in Gastrointestinal Oncologic Surgery: A Systematic Review. *Arq Bras Cir Dig*. 2016 Apr-Jun;29(2):121-5.
- 161.Bharadwaj S, Trivax B, Tandon P, Alkam B, Hanouneh I, Steiger E. Should perioperative immunonutrition for elective surgery be the current standard of care? *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016 May;4(2):87-95.

162. Manzanares Campillo MD, Martin Fernandez J, Amo Salas M, Casanova Rituerto D. [A randomized controlled trial of preoperative oral immunonutrition in patients undergoing surgery for colorectal cancer: hospital stay and health care costs]. *Cir Cir*. 2016 Dec 09.
163. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med*. 2002 Sep;30(9):2022-9.
164. Zheng YM, Li F, Zhang MM, Wu XT. Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol*. 2006 Dec 14;12(46):7537-41.
165. Jo S, Choi SH, Heo JS, Kim EM, Min MS, Choi DW, et al. Missing effect of glutamine supplementation on the surgical outcome after pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors: a prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *World J Surg*. 2006 Nov;30(11):1974-82; discussion 83-4.
166. Gianotti L, Braga M, Biffi R, Bozzetti F, Mariani L. Perioperative intravenous glutamine supplementation in major abdominal surgery for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg*. 2009 Nov;250(5):684-90.
167. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988 Jun;16(3):128-40.
168. Serafini M, Villano D, Spera G, Pellegrini N. Redox molecules and cancer prevention: the importance of understanding the role of the antioxidant network. *Nutr Cancer*. 2006;56(2):232-40.
169. FDA. USDA Database for the Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) of Selected Foods, Release 2. [cited 2017 February]; Available from: [http://web.archive.org/web/20120111000905/http://www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/12354500/Data/ORAC/ORAC\\_R2.pdf](http://web.archive.org/web/20120111000905/http://www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/12354500/Data/ORAC/ORAC_R2.pdf).
170. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem*. 1996 Jul 15;239(1):70-6.
171. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr*. 1990 Feb;51(2):241-7.
172. Genden EM, Ferlito A, Silver CE, Jacobson AS, Werner JA, Suarez C, et al. Evolution of the management of laryngeal cancer. *Oral Oncol*. 2007 May;43(5):431-9.
173. Burri RJ, Lee NY. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009 Mar;9(3):293-302.
174. Cohan DM, Popat S, Kaplan SE, Rigual N, Loree T, Hicks WL, Jr. Oropharyngeal cancer: current understanding and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Apr;17(2):88-94.
175. Chinn SB, Myers JN. Oral Cavity Carcinoma: Current Management, Controversies, and Future Directions. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 10;33(29):3269-76.
176. Monnier Y, Simon C. Surgery Versus Radiotherapy for Early Oropharyngeal Tumors: a Never-Ending Debate. *Curr Treat Options Oncol*. 2015 Sep;16(9):42.
177. Jones TM, De M, Foran B, Harrington K, Mortimore S. Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May;130(S2):S75-S82.
178. Mehanna H, Evans M, Beasley M, Chatterjee S, Dilkes M, Homer J, et al. Oropharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May;130(S2):S90-S6.
179. Penel N, Lefebvre D, Fournier C, Sarini J, Kara A, Lefebvre JL. Risk factors for wound infection in head and neck cancer surgery: a prospective study. *Head Neck*. 2001 Jun;23(6):447-55.
180. Penel N, Fournier C, Lefebvre D, Roussel-Delvallez M, Sarini J, Kara A, et al. Previous chemotherapy as a predictor of wound infections in nonmajor head and neck surgery: Results of a prospective study. *Head Neck*. 2004 Jun;26(6):513-7.



- 181.Scotton W, Cobb R, Pang L, Nixon I, Joshi A, Jeannon JP, et al. Post-operative wound infection in salvage laryngectomy: does antibiotic prophylaxis have an impact? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012 Nov;269(11):2415-22.
- 182.Hasan Z, Dwivedi RC, Gunaratne DA, Virk SA, Palme CE, Riffat F. Systematic review and meta-analysis of the complications of salvage total laryngectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2016 May 27.
- 183.Virtaniemi JA, Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Johansson RT, Kosma VM. The incidence and etiology of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistulae. *Head Neck*. 2001 Jan;23(1):29-33.
- 184.Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015 Jul;24(3):491-508.
- 185.Nakayama M, Hayakawa K, Okamoto M, Niibe Y, Ishiyama H, Kotani S. Phase I/II trial of concurrent use of S-1 and radiation therapy for T2 glottic cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Oct;40(10):921-6.
- 186.De Luis DA, Izaola O, Terroba MC, Cuellar L, Ventosa M, Martin T. Effect of three different doses of arginine enhanced enteral nutrition on nutritional status and outcomes in well nourished postsurgical cancer patients: a randomized single blinded prospective trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(6):950-5.
- 187.Ciacio O, Voron T, Pittau G, Lewin M, Vibert E, Adam R, et al. Interest of preoperative immunonutrition in liver resection for cancer: study protocol of the PROPILS trial, a multicenter randomized controlled phase IV trial. *BMC Cancer*. 2014 Dec 18;14:980.
- 188.Uno H, Furukawa K, Suzuki D, Shimizu H, Ohtsuka M, Kato A, et al. Immunonutrition suppresses acute inflammatory responses through modulation of resolvin E1 in patients undergoing major hepatobiliary resection. *Surgery*. 2016 Jul;160(1):228-36.
- 189.Ward-Boahen D, Wallace-Kazer M. Improving surgical outcomes in pancreatic surgery with preoperative nutrition. *J Adv Pract Oncol*. 2014 Mar;5(2):100-6.
- 190.Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 Dec;42(6):1206-52.
- 191.Datema FR, Ferrier MB, Baatenburg de Jong RJ. Impact of severe malnutrition on short-term mortality and overall survival in head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2011 Sep;47(9):910-4.
- 192.Patterson J, Wilson JA. The clinical value of dysphagia preassessment in the management of head and neck cancer patients. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Jun;19(3):177-81.
- 193.Raykher A, Correa L, Russo L, Brown P, Lee N, Pfister D, et al. The role of pretreatment percutaneous endoscopic gastrostomy in facilitating therapy of head and neck cancer and optimizing the body mass index of the obese patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009 Jul-Aug;33(4):404-10.
- 194.Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
- 195.Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin (Barc)*. 2007 Feb 10;128(5):184-96; quiz 1 p following 200.
- 196.Gomez-Ambrosi J, Silva C, Galofre JC, Escalada J, Santos S, Millan D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Feb;36(2):286-94.
- 197.Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Jun;32(6):959-66.

198. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2010 May;34(5):791-9.
199. Divella R, De Luca R, Abbate I, Naglieri E, Daniele A. Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. *J Cancer*. 2016;7(15):2346-59.
200. Haverkort EB, Reijven PL, Binnekade JM, de van der Schueren MA, Earthman CP, Gouma DJ, et al. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in surgical and oncological patients: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2015 Jan;69(1):3-13.
201. Feldheiser A, Hunsicker O, Kaufner L, Kohler J, Sieglitz H, Casans Frances R, et al. Dynamic muscle O<sub>2</sub> saturation response is impaired during major non-cardiac surgery despite goal-directed haemodynamic therapy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2016 Mar;63(3):149-58.
202. Williams JP, Phillips BE, Smith K, Atherton PJ, Rankin D, Selby AL, et al. Effect of tumor burden and subsequent surgical resection on skeletal muscle mass and protein turnover in colorectal cancer patients. *Am J Clin Nutr*. 2012 Nov;96(5):1064-70.
203. Orell-Kotikangas H, Osterlund P, Makitie O, Saarilahti K, Ravasco P, Schwab U, et al. Cachexia at diagnosis is associated with poor survival in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol*. 2017 Jan 26:1-11.
204. Canda Moreno AS. [ANTHROPOMETRIC PARAMETERS' CUT-OFF POINTS FOR DIAGNOSIS OF SARCOPENIA]. *Nutr Hosp*. 2015 Aug 01;32(2):765-70.
205. Lee RC, Wang Z, Heo M, Ross R, Janssen I, Heymsfield SB. Total-body skeletal muscle mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep;72(3):796-803.
206. Bellace JV, Healy D, Besser MP, Byron T, Hohman L. Validity of the Dexter Evaluation System's Jamar dynamometer attachment for assessment of hand grip strength in a normal population. *J Hand Ther*. 2000 Jan-Mar;13(1):46-51.
207. Norman K, Stobaus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr*. 2011 Apr;30(2):135-42.
208. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Kuh D, Cooper C, Sayer AA. Global variation in grip strength: a systematic review and meta-analysis of normative data. *Age Ageing*. 2016 Mar;45(2):209-16.
209. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23.
210. Gunther CM, Burger A, Rickert M, Crispin A, Schulz CU. Grip strength in healthy caucasian adults: reference values. *J Hand Surg Am*. 2008 Apr;33(4):558-65.
211. Engelhardt B, Wolburg H. Mini-review: Transendothelial migration of leukocytes: through the front door or around the side of the house? *Eur J Immunol*. 2004 Nov;34(11):2955-63.
212. Strandmark J, Rausch S, Hartmann S. Eosinophils in Homeostasis and Their Contrasting Roles during Inflammation and Helminth Infections. *Crit Rev Immunol*. 2016;36(3):193-238.
213. Juul AB, Wetterslev J, Kofoed-Enevoldsen A. Long-term postoperative mortality in diabetic patients undergoing major non-cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2004 Jul;21(7):523-9.
214. Krolikowska M, Kataja M, Poyhia R, Drzewoski J, Hynynen M. Mortality in diabetic patients undergoing non-cardiac surgery: a 7-year follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009 Jul;53(6):749-58.
215. Shilling AM, Raphael J. Diabetes, hyperglycemia, and infections. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2008 Sep;22(3):519-35.
216. Furnary AP. Clinical benefits of tight glycaemic control: focus on the perioperative setting. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2009 Dec;23(4):411-20.
217. Buysschaert M, Medina JL, Buysschaert B, Bergman M. Definitions (and Current Controversies) of Diabetes and Prediabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2016;12(1):8-13.

218. Shaw J. Diagnosis of prediabetes. *Med Clin North Am.* 2011 Mar;95(2):341-52, viii.
219. Klurfeld DM, Allison MJ, Gerszten E, Dalton HP. Alterations of host defenses paralleling cholesterol-induced atherogenesis. I. Interactions of prolonged experimental hypercholesterolemia and infections. *J Med.* 1979;10(1-2):35-48.
220. Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health.* 2007 Jan;61(1):40-7.
221. Moreno Borque A, Gonzalez Moreno L, Mendoza-Jimenez J, Garcia-Buey L, Moreno Otero R. [Utility of analytical parameters in the diagnosis of liver disease]. *An Med Interna.* 2007 Jan;24(1):38-46.
222. Hubbard GP, Elia M, Holdoway A, Stratton RJ. A systematic review of compliance to oral nutritional supplements. *Clin Nutr.* 2012 Jun;31(3):293-312.
223. Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben-Joseph RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest.* 2000 Feb;117(2):542-50.
224. van der Wal MH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? *Eur J Heart Fail.* 2005 Jan;7(1):5-17.
225. de Graaf C. Why liquid energy results in overconsumption. *Proc Nutr Soc.* 2011 May;70(2):162-70.
226. de Groot CP, van Staveren WA, de Graaf C. Determinants of macronutrient intake in elderly people. *Eur J Clin Nutr.* 2000 Jun;54 Suppl 3:S70-6.
227. Scagliusi FB, Ferriolli E, Lancha AH, Jr. Underreporting of energy intake in developing nations. *Nutr Rev.* 2006 Jul;64(7 Pt 1):319-30.
228. Lopes TS, Luiz RR, Hoffman DJ, Ferriolli E, Pfrimer K, Moura AS, et al. Misreport of energy intake assessed with food records and 24-h recalls compared with total energy expenditure estimated with DLW. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Nov;70(11):1259-64.
229. Livingstone MB, Black AE. Markers of the validity of reported energy intake. *J Nutr.* 2003 Mar;133 Suppl 3:895S-920S.
230. Ruiz E, Avila JM, Valero T, Del Pozo S, Rodriguez P, Aranceta-Bartrina J, et al. Macronutrient Distribution and Dietary Sources in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study. *Nutrients.* 2016 Mar 22;8(3):177.
231. (EFSA). EFSA, editor. EFSA Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and allergies (NDA)2012.
232. IOM. DRI for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC. United States: National Academies Press; 2005.
233. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, Possidente K, Nevolo MT, Ventura V, et al. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:789174.
234. Aranceta J, Majem LS, Arija V, Gil Á, Vitoria Emd, Ortega R. Objetivos nutricionales para la población española  
consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria 2011. *Revista Española de Nutrición Comunitaria.* 2011;17(4):178-99.
235. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008 Jun;233(6):674-88.
236. Hibbeln JR, Nieminen LR, Blasbalg TL, Riggs JA, Lands WE. Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jun;83(6 Suppl):1483S-93S.



237. Gomez Candela C, Bermejo Lopez LM, Loria Kohen V. Importance of a balanced omega 6/omega 3 ratio for the maintenance of health: nutritional recommendations. *Nutr Hosp*. 2011 Mar-Apr;26(2):323-9.
238. Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross RP, Stanton C. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids. *J Nutr Metab*. 2012;2012:539426.
239. Griffin BA. How relevant is the ratio of dietary n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids to cardiovascular disease risk? Evidence from the OPTILIP study. *Curr Opin Lipidol*. 2008 Feb;19(1):57-62.
240. Liu M, Zhou L, Zhang B, He M, Dong X, Lin X, et al. Elevation of n-3/n-6 PUFAs ratio suppresses mTORC1 and prevents colorectal carcinogenesis associated with APC mutation. *Oncotarget*. 2016 Nov 22;7(47):76944-54.
241. Chen Z, Zhang Y, Jia C, Wang Y, Lai P, Zhou X, et al. mTORC1/2 targeted by n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of mammary tumorigenesis and tumor progression. *Oncogene*. 2014 Sep 11;33(37):4548-57.
242. Zheng H, Tang H, Liu M, He M, Lai P, Dong H, et al. Inhibition of endometrial cancer by n-3 polyunsaturated fatty acids in preclinical models. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014 Aug;7(8):824-34.
243. Lee HC, Liang A, Lin YH, Guo YR, Huang SY. Low dietary n-6/n-3 polyunsaturated fatty acid ratio prevents induced oral carcinoma in a hamster pouch model. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2017 Mar 09.
244. Luna Lopez V, Lopez Medina JA, Vazquez Gutierrez M, Fernandez Soto ML. [Carbohydrate: current role in diabetes mellitus and metabolic disease]. *Nutr Hosp*. 2014 Nov 01;30(5):1020-31.
245. Morowitz MJ, Di Caro V, Pang D, Cummings J, Firek B, Rogers MB, et al. Dietary Supplementation With Nonfermentable Fiber Alters the Gut Microbiota and Confers Protection in Murine Models of Sepsis. *Crit Care Med*. 2017 May;45(5):e516-e23.
246. Balbo S, Brooks PJ. Implications of acetaldehyde-derived DNA adducts for understanding alcohol-related carcinogenesis. *Adv Exp Med Biol*. 2015;815:71-88.
247. Rodriguez-Martos Dauer A, Gual Sole A, Llopis Llacer JJ. [The "standard drink unit" as a simplified record of alcoholic drink consumption and its measurement in Spain]. *Med Clin (Barc)*. 1999 Apr 10;112(12):446-50.
248. O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison...or the remedy. *Mayo Clin Proc*. 2014 Mar;89(3):382-93.
249. Krenz M, Korthuis RJ. Moderate ethanol ingestion and cardiovascular protection: from epidemiologic associations to cellular mechanisms. *J Mol Cell Cardiol*. 2012 Jan;52(1):93-104.
250. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
251. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011 Feb 22;342:d671.
252. Schooling CM, Sun W, Ho SY, Chan WM, Tham MK, Ho KS, et al. Moderate alcohol use and mortality from ischaemic heart disease: a prospective study in older Chinese people. *PLoS One*. 2008 Jun 04;3(6):e2370.
253. Rauf A, Imran M, Butt MS, Nadeem M, Peters DG, Mubarak MS. Resveratrol as an Anticancer Agent: A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016 Dec 21:0.
254. Frampton AE, Stebbing J. Raising a glass of red wine against cancer, or not? *Lancet Oncol*. 2012 Jul;13(7):669-70.

- 255.Erdogan CS, Vang O. Challenges in Analyzing the Biological Effects of Resveratrol. *Nutrients*. 2016 Jun 09;8(6).
- 256.Scoccianti C, Cecchini M, Anderson AS, Berrino F, Boutron-Ruault MC, Espina C, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Alcohol drinking and cancer. *Cancer Epidemiol*. 2016 Dec;45:181-8.
- 257.WCRFI. Our Cancer Prevention Recommendations: Alcoholic drinks. 2017 [16 de abril de 2017]; Available from: <http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/cancer-prevention-recommendations/alcoholic-drinks>.
- 258.Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the Total Antioxidant Capacity the right tool? *Redox Rep*. 2004;9(3):145-52.
- 259.Cao G, Alessio HM, Cutler RG. Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants. *Free Radic Biol Med*. 1993 Mar;14(3):303-11.
- 260.Ou B, Hampsch-Woodill M, Prior RL. Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe. *J Agric Food Chem*. 2001 Oct;49(10):4619-26.
- 261.Kasote DM, Katyare SS, Hegde MV, Bae H. Significance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications. *Int J Biol Sci*. 2015;11(8):982-91.
- 262.Giorgio M. Oxidative stress and the unfulfilled promises of antioxidant agents. *Ecancermedalscience*. 2015;9:556.
- 263.Klein EA, Thompson I, Tangen CM, Lucia MS, Goodman P, Minasian LM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: Updated results of the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *J Clin Oncol*. 2012 Feb 10;30(5\_suppl):7.
- 264.Nagata S, Shirabe K, Sugimachi K, Ikegami T, Yoshizumi T, Uchiyama H, et al. Pilot study of preoperative immunonutrition with antioxidants in living donor liver transplantation donors. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2013 Dec;104(12):530-8.
- 265.Mekary RA, Wu K, Giovannucci E, Sampson L, Fuchs C, Spiegelman D, et al. Total antioxidant capacity intake and colorectal cancer risk in the Health Professionals Follow-up Study. *Cancer Causes Control*. 2010 Aug;21(8):1315-21.
- 266.Zamora-Ros R, Fedirko V, Trichopoulou A, Gonzalez CA, Bamia C, Trepo E, et al. Dietary flavonoid, lignan and antioxidant capacity and risk of hepatocellular carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Int J Cancer*. 2013 Nov 15;133(10):2429-43.
- 267.Praud D, Parpinel M, Serafini M, Bellocco R, Tavani A, Lagiou P, et al. Non-enzymatic antioxidant capacity and risk of gastric cancer. *Cancer Epidemiol*. 2015 Jun;39(3):340-5.
- 268.Pantavos A, Ruiter R, Feskens EF, de Keyser CE, Hofman A, Stricker BH, et al. Total dietary antioxidant capacity, individual antioxidant intake and breast cancer risk: the Rotterdam Study. *Int J Cancer*. 2015 May 01;136(9):2178-86.
- 269.Serafini M, Bellocco R, Wolk A, Ekstrom AM. Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. *Gastroenterology*. 2002 Oct;123(4):985-91.
- 270.Serafini M, Jakszyn P, Lujan-Barroso L, Agudo A, Bas Bueno-de-Mesquita H, van Duijnhoven FJ, et al. Dietary total antioxidant capacity and gastric cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Int J Cancer*. 2012 Aug 15;131(4):E544-54.
- 271.La Vecchia C, Decarli A, Serafini M, Parpinel M, Bellocco R, Galeone C, et al. Dietary total antioxidant capacity and colorectal cancer: a large case-control study in Italy. *Int J Cancer*. 2013 Sep 15;133(6):1447-51.
- 272.Del Rio D, Agnoli C, Pellegrini N, Krogh V, Brighenti F, Mazzeo T, et al. Total antioxidant capacity of the diet is associated with lower risk of ischemic stroke in a large Italian cohort. *J Nutr*. 2011 Jan;141(1):118-23.

273. Rautiainen S, Larsson S, Virtamo J, Wolk A. Total antioxidant capacity of diet and risk of stroke: a population-based prospective cohort of women. *Stroke*. 2012 Feb;43(2):335-40.
274. Rautiainen S, Levitan EB, Mittleman MA, Wolk A. Total antioxidant capacity of diet and risk of heart failure: a population-based prospective cohort of women. *Am J Med*. 2013 Jun;126(6):494-500.
275. Agudo A, Cabrera L, Amiano P, Ardanaz E, Barricarte A, Berenguer T, et al. Fruit and vegetable intakes, dietary antioxidant nutrients, and total mortality in Spanish adults: findings from the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Am J Clin Nutr*. 2007 Jun;85(6):1634-42.
276. Wesolowski P, Zawada K, Wojtowicz A, Struzicka I, Kaminski T. Assessment of salivary total antioxidant capacity in patients with primary untreated head and neck squamous cell carcinoma with ORAC. *J Oral Pathol Med*. 2016 Nov;45(10):753-7.
277. Gunerhan Y, Koksall N, Sahin UY, Uzun MA, Eksioglu-Demiralp E. Effect of preoperative immunonutrition and other nutrition models on cellular immune parameters. *World J Gastroenterol*. 2009 Jan 28;15(4):467-72.
278. Bradberry JC, Hilleman DE. Overview of omega-3 Fatty Acid therapies. *P T*. 2013 Nov;38(11):681-91.
279. Gomez-Candela C, Roldan Puchalt MC, Palma Milla S, Lopez Plaza B, Bermejo L. The Role of Omega-3 Fatty Acids in Diets. *J Am Coll Nutr*. 2015;34 Suppl 1:42-7.
280. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2006 Nov;189(1):19-30.
281. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep*. 2011 Dec;13(6):474-83.
282. Tatsuno I, Saito Y, Kudou K, Ootake J. Efficacy and safety of TAK-085 compared with eicosapentaenoic acid in Japanese subjects with hypertriglyceridemia undergoing lifestyle modification: the omega-3 fatty acids randomized double-blind (ORD) study. *J Clin Lipidol*. 2013 May-Jun;7(3):199-207.
283. Riso S, Aluffi P, Brugnani M, Farinetti F, Pia F, D'Andrea F. Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. *Clin Nutr*. 2000 Dec;19(6):407-12.
284. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC. Postsurgery enteral nutrition in head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Nov;56(11):1126-9.
285. de Luis DA, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC, Aller R. Randomized clinical trial with an enteral arginine-enhanced formula in early postsurgical head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr*. 2004 Nov;58(11):1505-8.
286. de Luis DA, Arranz M, Aller R, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC. Immuno-enhanced enteral nutrition, effect on inflammatory markers in head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr*. 2005 Jan;59(1):145-7.
287. de Luis DA, Izaola O, Aller R, Cuellar L, Terroba MC. A randomized clinical trial with oral Immunonutrition (omega3-enhanced formula vs. arginine-enhanced formula) in ambulatory head and neck cancer patients. *Ann Nutr Metab*. 2005 Mar-Apr;49(2):95-9.
288. de Luis DA, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC, Martin T, Aller R. Clinical and biochemical outcomes after a randomized trial with a high dose of enteral arginine formula in postsurgical head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Feb;61(2):200-4.
289. Felekis D, Eleftheriadou A, Papadakos G, Bosinakou I, Ferekidou E, Kandiloros D, et al. Effect of perioperative immuno-enhanced enteral nutrition on inflammatory response, nutritional status, and outcomes in head and neck cancer patients undergoing major surgery. *Nutr Cancer*. 2010;62(8):1105-12.

290. Petrar S, Bartlett C, Hart RD, MacDougall P. Pulmonary complications after major head and neck surgery: A retrospective cohort study. *Laryngoscope*. 2012 May;122(5):1057-61.
291. Valles J, Ferrer R. Bloodstream infection in the ICU. *Infect Dis Clin North Am*. 2009 Sep;23(3):557-69.
292. Westermann J, Pabst R. Lymphocyte subsets in the blood: a diagnostic window on the lymphoid system? *Immunol Today*. 1990 Nov;11(11):406-10.
293. Peña J. *Inmunología*. Madrid: Pirámide; 1998.
294. Patiño JF. *Lecciones de cirugía*. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2000.
295. Helman SN, Brant JA, Moubayed SP, Newman JG, Cannady SB, Chai RL. Predictors of length of stay, reoperation, and readmission following total laryngectomy. *Laryngoscope*. 2016 Dec 21.
296. Fujitani K, Tsujinaka T, Fujita J, Miyashiro I, Imamura H, Kimura Y, et al. Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg*. 2012 May;99(5):621-9.
297. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Crit Care Med*. 2016 Feb;44(2):390-438.
298. Braga M, Gianotti L, Cestari A, Vignali A, Pellegatta F, Dolci A, et al. Gut function and immune and inflammatory responses in patients perioperatively fed with supplemented enteral formulas. *Arch Surg*. 1996 Dec;131(12):1257-64; discussion 64-5.
299. Gianotti L, Braga M, Fortis C, Soldini L, Vignali A, Colombo S, et al. A prospective, randomized clinical trial on perioperative feeding with an arginine-, omega-3 fatty acid-, and RNA-enriched enteral diet: effect on host response and nutritional status. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1999 Nov-Dec;23(6):314-20.
300. Festen B, van Zanten AR. The end of an era of pharmaconutrition and immunonutrition trials for the critically-ill patient? *Minerva Anestesiol*. 2016 Mar;82(3):262-4.
301. Ginguay A, De Bandt JP, Cynober L. Indications and contraindications for infusing specific amino acids (leucine, glutamine, arginine, citrulline, and taurine) in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016 Mar;19(2):161-9.
302. Mesejo A, Montejo-Gonzalez JC, Vaquerizo-Alonso C, Lobo-Tamer G, Zabarte-Martinez M, Herrero-Meseguer JI, et al. Diabetes-specific enteral nutrition formula in hyperglycemic, mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective, open-label, blind-randomized, multicenter study. *Crit Care*. 2015 Nov 09;19:390.
303. Hunter KU, Jolly S. Clinical review of physical activity and functional considerations in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 May;21(5):1475-9.
304. Pai PC, Chuang CC, Tseng CK, Tsang NM, Chang KP, Yen TC, et al. Impact of pretreatment body mass index on patients with head-and-neck cancer treated with radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 May 01;83(1):e93-e100.
305. Langius JA, Bakker S, Rietveld DH, Kruizenga HM, Langendijk JA, Weijs PJ, et al. Critical weight loss is a major prognostic indicator for disease-specific survival in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy. *Br J Cancer*. 2013 Sep 03;109(5):1093-9.
306. Sadik CD, Kim ND, Luster AD. Neutrophils cascading their way to inflammation. *Trends Immunol*. 2011 Oct;32(10):452-60.